FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

422
N°

Année 1959

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

ANDRE Michel, Paul, Jacques

Né le 29 Avril 1925 à PARIS

Présentée et soutenue publiquement le 25 Mai 1959

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA D-CYCLOSERINE CHEZ LES MALADES MENTAUX

Président : M. J. DELAY, Professeur

- FACULTE DE MEDECINE DE PARIS -

Année 1959 N°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

A N D R E Michel, Paul, Jacques

Né le 29 Avril 1925 à Paris

Présentée le soutenue publiquement le 25 Mai 1959

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA D-CYCLOSERINE CHEZ LES MALADES MENTAUX

Précident M. J. DELAY, Professeur

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

I5.I.59

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUBIN (A), BENARD (H), BROCQ (°), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL(E), CHAMPY (G), CHEVALLIER (P), DEBRE (R), DONZELOT (E), GASTINEL (P), GUILLAIN (G), HALPEN (E), HARVIER (°), HAZARD (R), HEUYER (G), LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LAUBRY (C), LEVY-SOLAL (E), LHERMITTE (J) LIAN (C), LOEPER (M), MULON (P), OLIVIER (E), RICHET (C), STROHL (A), TANON (L), VELTER (E).

DOYEN .....Léon BINET, Membre de l'Institut
ASSESSEUR .....Jean VERNE

I - PROFESSEURS :

Anatomie		MM. CORDIER (G)
Anatomie (Chaire à titre personnel)		DELMAS (A)
Anatomie pathologique		DELARUE (J)
Anesthésiologie		BAUMAN (J)
Bactériologie		FASQUELLE (R)
Biochimie médicale		JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique & aux sports		CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale		FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale		BERNARD (J)
Clinique carcinologique (Inst. G. Roussy)		REDON (H)
Clinique cardiologique	(Broussais)	MOUQUIN (M)
	Beaujon	SICARD (A)
	Cochin	QUENU (J)
Cliniques chirurgicales	Hotel-Dieu	MENEGAUX (G)
	Saint-Antoine	GOSSET (J)
	Salpétrière	MOULONGUET (P)
Clinique de chirurgie infantile & orthopédique	(Enfants-Malades)	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice	(Cochin)	MERLE D'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	(Broussais)	de GAUDART-D'ALAINES(F)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	(Laënnec)	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique	(Pitié)	DECOURT (J)
Clinique Génétique médicale	(Enfants-Malades)	LAMY (M)
Clinique gynécologique	(Broca)	FUNK-BRENTANO (P)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	(St-Louis)	DEGOS (R)
Clinique des enfants	(Enfants-Malades)	CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses	(Claude-Bernard)	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	(Sainte-Anne)	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques	(Necker)	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang	(Broussais)	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux	(Salpétrière)	ALAJOUANINE (T)
	Broussais	GENNES (L. de)
	Cochin	JUSTIN-BESANCON(L)
Cliniques médicales	Hôtel-Dieu	[illegible] (M)
	Lariboisière	SOULIE (P)
	Pitié	DREYFUS (G)
	St-Antoine	KOURILSKY (R)

.../...

Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique & climatologique (Bichat)	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR-VALLERY-RADOT (L)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	PETIT-DUTAILLIS
Cliniques obstétricales Baudelocque	LACOMME (M)
Cliniques obstétricales Port-Royal	N ...
Cliniques obstétricales Tarnier	VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E)
Clinique psychiatrique infantile (Salpétrière)	MICHAUX (L)
Clinique de puériculture (St-Vincent de Paul)	LELONG (M)
Clinique de rhumatologie médicale & sociale (Cochin)	COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	SENEQUE (J)
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE (A)
Clinique urologique (Cochin)	FEY (B)
Electrophysiologie médicale (Chaire à titre personnel)	DJOURNO (A)
Embryologie	GIROUD (A)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	N ...
Histologie	VERNE (J)
Hygiène des collectivités (chaire à titre personnel)	DEPARIS (M)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P)
Médecine du travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE (J)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	MERKLEN (F.P.)
Pathologie Médicale	N ...
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (R)
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J)
Physiologie	BINET (L)
Physiologie (chaire à titre personnel)	BARGETON (D)
Physique médicale	DOGNON (A)
Radiologie médicale	DESCREZ (H)
Technique chirurgicale	PATEL (J)
Thérapeutique	BROUET (G)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCE - AGREGES -

Anatomie	MM. CABROL (C)
	COUINAUD (C)
	OLIVIER (G)

.../...

Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Melle P. pr.s.ch. BUSSER (F) GOUYGOU (Ch.) CRCEL (L) PAILLAS (J)
Anesthésiologie	COURC'H (G)
Bactériologie	NEVOT (A) pr. s. ch. BARBIER (P) CHRISTOL (D) TOURNIER (P)
Biochimie médicale	DESGREZ (P) pr. s. ch. POLONOSKI (J) M. conf. SCHAPIRA (G) m. conf.
Biologie médicale	BOURLIERE (F) m. conf.
Carcinologie	DENOIX (P) MATHE (G)
Dermato-syphilographie	DUPERRAT (B)
Electro-radiologie	LEDOUX-LEBARD (G)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G) DAUSSET (J)
Histologie	COUJARD (R) pr. s. ch. MAROIS (M) RACADOT (J)
Hydrologie	CORNET (A)
Hygiène	BOYER (J) pr. s. ch. CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R) DUPONT (V)
Médecine légale	DEROBERT (L) pr. s. ch. HADENGUE (A) FOURNIER (E) GUENICOT (M)
Médecine du Travail	ALBAHARY (C)
Neuro-chirurgie	DAVID (M)
Neurologie	LHERMITTE (F)

.../...

Obstétrique	GRANJON (A) HERVET (E) LE LORIER (G) MORIN (P) MUSSET (R) ROBEY (M) TROYER-ROZAT (J)
Ophtalmologie	BREGEAT (P) SARAUX (H)
Orthopédie	JUDET (R) RAMADIER (J)
Oto-rhino-laringologie	DEBAIN (J)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.) pr. s. ch. CHABAUD (A)
Pathologie chirurgicale	BARGAT (J) DINET (J.P.) CAUCHOIX (J) CHATELIN (C.L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J) FLABEAU (F) GERMAIN (A) LAURENCE (G), agr.per. LORTAT-JACOB (J.L.) LOYGUE (J) MERCADIER PERROTIN (J) ROBERT (H) THOMERET (G)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J)
Pathologie expérimentale	CROSNIER (J) HARTMANN (L) LOEPER (J) MAURICE (J) PLAS (F) RICHET (G)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M) BOUR (H) BOUVIER (J) BOUVRAIN (Y) BRICAIRE (H) BRISSAUD (H) BROCARD (H) BRUGE (A) CASTAIGNE (P) m. conf.

.../...

Pathologie médicale (suite)	CATINAT (J) CONTAMIN (F) COURY (C) FREZAL (J) HOUSSET (E) LAROCHE (Ch.) LESOBRE (R) MACREZ (C) NICK (J) PEQUINOT (H) m. conf. ROYER (P) WOLFROMM (R)
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R) MANDE (R) MOZZICONACCI (P) POLONOVSKI (C) ROSSIER (A)
Pharmacologie	LEVY (Melle J.) pr.s.ch. BOISSIER (J) LECHAT (P)
Physiologie	PARROT (J) pr.s.ch. DEJOURS (P)
Physique médicale	GOUGEROT (L) m.conf.
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B)
Psychiatrie	PICHOT (P)
Psychiatrie infantile	DUCHE (D)
Rhumatologie	DELBARRE (F)
Stomatologie	CERNEA (P) CHAPUT (Mme A.) m.c. agr. CRELLET (M)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P) LAMOTTE (M)
Urologie	QUENU (L)

.../...

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

Clinique chirurgicale	MM. ABOULKER (P) AMELINE (A) HUGUIER (J) LEGER (L) OLIVIER (C) PADOVANI (P) POILLEUX (F) ROUX (M) VERNE (J.M.)
Clinique médicale	HAGUENAU (J) pr.s.ch. BOUDIN (G) CONTE (M) DOMART (A) MILLIEZ (P) PERRAULT (M) RAMBERT (P) THIEFFRY (S) TURIAF (J)
Clinique neuro-rhumatologique	SEZE (S. de)
Clinique obstétricale	GRASSET (J) LEPAGE (F) MAYER (M) MERGER (R) RAVINA (J)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P) OFFRET (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R)
Clinique psychiatrique	BARUK (H)
Clinique urologique	KUSS (R)

.../...

IV - PROFESSEURS DETACHES

DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P) pr.s.ch.
Biochimie médicale	ETTORI (J)pr.à t.pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J) pr.s.ch.

Secrétaire Général de la Faculté	M. LENA (J)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H) Melle CHAINTREUIL (G) Melle HURE (A)
Conservateur, chargé de la direction de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A)
Conservateurs	Melles DUMAITRE (P) GOICHON (A.M.)
Bibliothécaires	Mme CONTET (J) Melles LAURENT (H) LE NOIR (G) QUIEVREUX (E)

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur DELAY

Membre de l'Académie de Médecine

Professeur de clinique psychiatrique

Médecin des Hôpitaux

qui nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

A notre Maître

Monsieur le Docteur Marcel CARON

Médecin des Hôpitaux Psychiatriques

dont nous avons été l'interne

En témoignage de notre gratitude.

A notre Maître

Monsieur le Docteur Maurice LETAILLEUR

Médecin des Hôpitaux Psychiatriques

dont nous avons l'honneur d'être l'interne et

qui nous a inspiré le sujet de cette thèse

En témoignage de reconnaissance

A Madame le Docteur JACQUET

Médecin-Assistant du Sanatorium Paul Doumer

de l'Assistance Publique de Paris

pour ses conseils éclairés

en témoignage de notre amicale gratitude.

A Monsieur le Docteur LALISSE

Médecin des Hôpitaux Psychiatriques

Pour sa précieuse collaboration

avec notre gratitude.

- INTRODUCTION -

La D-CYCLOSERINE est un antibiotique extrait d'une culture de Streptomyces orchidaceus dont l'élément actif est le D-4 amino 3 iso oxazolidone.

In vitro son pouvoir bactériostatique s'étend sur un spectre étendu de microbes dont le bacille de Koch n'est pas le moins intéressant puisque l'expérimentation animale et la clinique humaine ont confirmé son action sur la tuberculose pulmonaire.

Ce médicament est considéré comme un antibiotique antibacillaire majeur mais inférieur cependant à la Streptomycine et à l'Isoniazide.

En réalité sa prescription a rarement été faite d'emblée dans les cas relevant des deux grands antibiotiques, c'est dire qu'elle a été jusqu'alors surtout réservée à une thérapeutique d'appoint ou de substitution dans les cas d'échec de la Streptomycine et de l'Isoniazide (Ravina et Pestel, Et. Bernard et Israël). L'expérience a montré que seule ou en association, la Cyclosérine agissait aussi bien sur les tuberculoses pulmonaires chroniques que sur les formes jeunes non encore traitées (Epstein). Son action est en général rapide et porte d'abord sur l'état général, la courbe de la température, l'expectoration et la bacilloscopie (Kreiss).

Dans la pratique, la majorité des cas traités depuis 1956 relevait de tuberculoses pulmonaires anciennes et graves résistant à l'Isoniazide et à la Streptomycine (Morère-Oury).

Mais dès le début de son utilisation en thérapeutique, un certain nombre d'incidents ont été signalés dont les plus spectaculaires ont été des crises convulsives d'allure épileptique.

Ces troubles secondaires dont l'inventaire a été fait progressivement se sont avérés dépendre essentiellement de la sphère neurologique et

psychique, être très polymorphes, d'allure parfois dramatique, très variables selon les sujets et imprévisibles en général.

La réaction légitime a été la prudence et l'édiction de mesures préventives et curatives fermes. Mais peu à peu s'est imposée la notion de la réversibilité et de l'absence de complications de ces accidents dans la mesure où on les traitait.

L'opinion des auteurs est actuellement à peu près unanime sur les indications pulmonaires de la Cyclosèrine, sur sa posologie, sur l'oportunité de son association et les limites de son action. Cependant ses contre-indications font encore l'objet d'avis divergents et l'un des buts de notre travail est d'étudier le problème de son interdiction chez les épileptiques et les malades mentaux.

Si la Cyclosérine, par son pouvoir potentialisateur, fait éclore chez les sujets au système nerveux fragile, à l'insertion sociale mauvaise, chez des toxicomanes, chez des surmenés, des troubles psychiques et neurologiques plus graves, doit-on en déduire que chez les malades mentaux cette drogue provoquera une aggravation des troubles psychiques ? Existe-t-il un même mécanisme à l'origine des manifestations secondaires chez d'authentiques malades mentaux, et dans la pratique est-on en droit de priver de ce médicament ces malades ? Sur ce point la plupart des auteurs sont d'accord pour prescrire la Cyclosérine si elle est absolument indispensable, mais il y a dans cette attitude une prise de position implicite que les faits n'ont jusqu'alors nullement vérifié puisqu'en dehors d'une étude de Guyotat et Routier sur 10 malades de clinique psychiatrique et quelques cas isolés, l'étude de ce médicament n'a jamais été faite chez les malades mentaux.

Or l'expérience montre que l'on rencontre fréquemment des malades mentaux tuberculeux susceptibles de bénéficier de la Cyclosérine. Nous avons pour notre part, isolé dans le pavillon sanatorial de l'hôpital psychiatrique de Clermont-de-l'Oise 14 malades mentaux, dont l'extrême gravité de l'atteinte

bacillaire chez la plupart d'entre eux à la Streptomycine, au P.A.S. et à l'Isoniazide autorisait l'usage de cette médication.

A la lumière de ces 14 cas, l'étude de l'état neuropsychique et de l'évolution générale de la maladie mentale au cours et à l'issue du traitement par la D-Cyclosérine fera l'objet de ce travail pour lequel nous adopterons le plan suivant :

- Etat actuel du problème des effets secondaires de la Cyclosérine - où nous soulignerons la relative fréquence des troubles neurologiques et psychiques, la rareté des incidents appartenant à une autre sphère, l'absence de corrélations entre la clinique et l'électroencéphalographie, les éléments favorables du bilan des effets secondaires, les facteurs prédisposants à l'intolérance neuro-psychique, la rareté des essais thérapeutiques chez les malades mentaux, les tentatives infructueuses d'interprétation du mécanisme de l'intolérance, les déductions pratiques de ces connaissances.

- Exposé de 14 observations de malades mentaux atteints de tuberculose pulmonaire traités par la Cyclosérine.

- Commentaires de ces 14 observations, où nous exposerons les raisons du choix de ces malades et de la thérapeutique appliquée, les effets pathologiques et les conséquences électroencéphaliques, les résultats favorables sur le psychisme et l'évolution tuberculeuse.

- Conclusion, où nous exprimerons que la maladie mentale ne semble pas constituer une contre-indication supplémentaire dans l'emploi de la Cyclosérine.

ETAT ACTUEL DU PROBLEME DES EFFETS SECONDAIRES DE LA CYCLOSERINE.

1 - TRAITEMENTS HABITUELLEMENT PRATIQUES -

A - Dose Quotidienne - La Cyclosérine se présente en capsules buccales dosées à 250 mg. Pour la majorité des auteurs, la dose quotidienne est de 1 g. par jour en 4 prises et dépasse rarement 1,50 g. par jour. Warnery en Octobre I957 donne 0,75 g. par jour. Morère en Juin I957 ne préconise pas plus de 1 g. par jour avec un maximum de 1,25 g. Chatonnier donne 1 g. par jour. Rivollier en Octobre I957 donne 0,75 g. à 1,25 g. Ravina et Pestel ne dépassent pas 1,50 g. par jour. Epstein donne de 20 à 25 mg. par kilo. Oury pense qu'on peut atteindre 1,50 g. en 6 prises en cas de nécessité. Lévi-Valensi et Porot résument l'attitude générale : 1 g. en 4 prises. En outre des doses progressives par palliers successifs sont pratiquées par tous. Blanc donne d'abord 1 capsule puis augmente d'une capsule par jour jusqu'à 1 g. par 24 heures. Ravina et Pestel commencent par une ou deux capsules puis augmentent jusqu'à 4 à 6 capsules par jour. En général on donne une capsule pendant 4 jours, puis 2 capsules pendant 4 jours et ainsi de suite jusqu'à la dose quotidienne totale. Morvan signale la possibilité de syndrome toxique avec hyperthermie, céphalée, douleurs diffuses et angoisse lorsque les doses initiales sont trop rapidement augmentées.

B - Durée du Traitement - D'une manière générale, le traitement devra être prolongé selon le résultat pulmonaire, en tout cas tant que l'amélioration radiologique se poursuit ce qui amène souvent la durée à plus d'1 an (Oury). Chatonnier a traité 7 malades pendant une période de 2 à 7 mois I/2. Sur 27 malades de Meyer et Reyss, l'étendue moyenne du traitement a été de 7 mois I/2 et pour Rivollier de 3 mois seulement.

C - Dose totale - La dose totale est comme la durée du traitement extrêmement variable. Naquet et Resende ont atteint 290 g., Audoye I7I g. mais des doses plus importantes peuvent être utilisées sans danger.

D - Cyclosérine en Aérosols - La Cyclosérine peut encore être donnée en aérosols avec des résultats pulmonaires satisfaisants. Cette forme de prescription préconisée par Dumon et Taranger éviterait les effets toxiques de la drogue.

E - Médication anti-tuberculeuse associée - La Cyclosérine a été employée seule ou conjointement aux autres antibiotiques antibacillaires. Pour Porot et Léonardon, l'association à ces antibiotiques (Streptomycine, Isoniazide, P.A.S.) n'aurait pas d'action sur les troubles associés et pour Lévi-Valensi et Porot elle n'aurait aussi qu'une faible importance. Kreiss note que l'association à l'Isoniazide engendre moins d'accident que lorsqu'on emploie la Cyclosérine seule. Pour Epstein, Ravina et Pestel, Oury, Le Tacon et Plane, l'association Cyclosérine + Isoniazide permet de diminuer les doses de Cyclosérine qui, pour Ravina et Pestel, seraient de plus mieux tolérées. En Janvier I959 Vallade et Hugonencq, rapportent l'opinion opposée de Morvan pour qui l'addition de l'isoniazide à la Cyclosérine est mal supportée.

F - Médication préventive des troubles secondaires - Le Phénobarbital a été associé par la majorité des auteurs. A la fin de I955, Ravina et Pestel en ont les premiers en France institué l'usage en l'adjoignant selon les circonstances cliniques. Plus tard, Kreiss dans une étude sur 116 malades en prescrivait systématiquement 0,I0 g. Oury, Guyotat et Routier en I957 l'administrent toujours par prudence et à fortiori chez les éthyliques plus disposés aux manifestations convulsives. Morère donne toujours d'abord 0,I0 g., puis selon les cas diminue à 0,05 g. Lévi-Valensi et Molina ordonnent systématiquement 0,I0 g. par jour. Audoye, Warnery le prescrivent aussi de façon systématique. Par contre, pour Porot et Léonardon, l'association d'un lentérule

de phénobarbital ne semble pas toujours avoir prévenu ces troubles. Potoine n'est pas certain non plus que le Gardénal ait empêché l'apparition d'accidents cliniques sérieux et diminué l'importance des troubles électriques. A la fin de I957 il semble utile à Lévi-Valensi et Porot de prescrire dès les premiers troubles ou systématiquement au début du traitement une médication sédative, par exemple Phénobarbital à raison de O,IO g. par jour. Mais s'ils ont pratiqué systématiquement comme d'autres les barbituriques préventifs (O,IO g. de Phénobarbital retard) ces auteurs doutent de leur action sur les troubles psychiques et neurologiques autres que les crises convulsives. En Janvier I959 Vallade et Hugonencq, dans une étude récapitulative, rapportent que tous les auteurs, sauf Le Tacon et Naquet, attribuent au Gardénal une diminution du nombre des accidents convulsifs. Enfin pour Benoît, on doit toujours associer le Gardénal à raison de O,IO g. par jour bien qu'il pense que certains troubles secondaires banaux lui sont imputables : céphalées, fatigabilité, lassitude, recul devant l'effort, impuissance parfois.

En Novembre I957, Et. Bernard et Israël notent la diminution des troubles nerveux par la substitution des tranquillisants aux barbituriques. Vallade et Hugonencq se référant à ces auteurs et à Benda concluent à la prééminence des tranquillisants dans la prévention des complications mentales et en particulier de l'agitation motrice. Nous verrons plus loin de quelle manière l'appliaation de ce médicament a pu élargir les indications de la Cyclosérine.

En I957 Bernou ajoute systématiquement chez ses malades une injection intra-musculaire de O,05 g. de Penthoténate de Calcium, mais Lévi-Valensi et Porot concluent à son inefficacité.

L'adjonction systématique de vitamine B 6 a plus d'adeptes. Lévi-Valensi et Porot rapportent que Dumon, avec des injections de I50 mg. de vitamine B 6, Warnery avec l'association : barbituriques, vitamine B I et 50 mg pro die de vitamine B 6 ainsi que Morel n'ont constaté aucune crise convulsive alors qu'ils en observaient avant d'employer cette vitamine dans IO à 20 % des

cas. Au total cependant Lévi-Valensi et Porot pensent qu'elle est sans action. Enfin Vallade et Hugonencq rapportent le cas d'un épileptique qui n'a toléré la Cyclosérine qu'avec l'adjonction à son traitement anti-comitial d'une injection intra-musculaire de 250 mg. de vitame B 6 par jour.

II - EFFETS SECONDAIRES DE LA CYCLOSERINE -

A - EFFETS PATHOLOGIQUES -

INTRODUCTION - Lévi-Valensi et Porot estiment impossible en Décembre 1957 d'extraire des données précises parmi les diverses publications, du fait de modes d'appréciation variant beaucoup selon les auteurs, et ils rappellent l'expression de Régis : " il ne faut pas confondre les psychoses des tuberculeux avec les psychoses chez les tuberculeux, les troubles neuro-psychiatriques n'étant pas tous à mettre sur le compte de la Cyclosérine ". Ces auteurs se sont bornés à dégager les impressions d'ensemble des travaux qu'ils commentent. En Mars 1958 Nayrac et Beaussart étudiant les corrélations électro-cliniques de la Cyclosérinothérapie insistent sur la disparité des travaux traitant de la question. Malgré ces réserves et à la faveur d'un recul de temps plus grand, nous essaierons de dégager de l'ensemble des travaux actuels des nuances cliniques et électroencéphalographiques précises concernant les effets secondaires de la Cyclosérinothérapie.

Les auteurs ont classé généralement ces manifestations en troubles neuro psychiatriques mineurs et troubles neuro-psychiatriques majeurs, et très souvent la description des incidents a été faite en vrac sans tenir compte de leurs "sphères" respectives. Afin de mieux dégager leur fréquence et leur parenté, nous avons essayé de les classer plus systématiquement. Ainsi nous envisagerons successivement parmi les troubles neurologiques: les manifestations comitiales, les troubles sensitifs, les troubles moteurs, les troubles sensoriels, les troubles du langage et la fièvre. Parmi les troubles psychiques: l'excitation et la dé-

pression thymiques, les troubles de la conscience, les troubles du comportement. Nous terminerons ce chapitre par l'étude des autres troubles secondaires, des examens E.E.G. et de trois cas mortels discutables.

Nous avons volontairement exposé dès le précédent chapitre les traitements palliatifs des manifestations secondaires car les troubles qui vont être décrits se sont produits souvent sous cette thérapeutique, en particulier lorsque le Gardénal seul était associé à la Cyclosérine. Il nous a été impossible de séparer troubles neurologiques et troubles mentaux dans l'appréciation de leur délai d'apparition et des effets d'une posologie initiale élevée.

Les délais d'apparition sont très variables et imprévisibles : tantôt dès la première capsule (Potoine) ; dès les premiers jours du traitement (Etude pilote américaine, Blanc, Naquet et Resende) ; à partir seulement du douzième jour selon la théorie de Poursines (Lévi-Valensi et Porot) qui évoque un processus allergique particulier, le temps de constitution de "l'aptitude hyperergique", du dixième au quinzième jour, ce qui équivaudrait pour Poulet et Gubler à 7 g. de dose totale de Cyclosérine. Pendant les 15 premiers jours ou bien après le cinquième mois pour Vallade et Voisin ; au bout du premier mois pour Kreiss, Guyotat et Routier, Naquet et Resende ; du vingtième au quarantième jour pour Warnery ; après trois à six semaines pour Morère ; de 12 jours à 4 mois après le début du traitement pour Lévi-Valensi et Porot ; après un mois pour Barré ; dès le deuxième mois ou vers le sixième mois pour Véran ; après deux mois pour Potoine qui critique Murray pour qui les accidents sont toujours précoces. Plus tardivement enfin : du 135 ème au 150 ème jour (Lévi-Valensi et Molina) ; au bout de 4 mois (Blanc), de 8 mois (Naquet et Resende). Lévi-Valensi et Molina concluent au caractère imprévisible de la survenue de ces troubles et pensent qu'on ne peut juger définitivement la tolérance du produit dès le premier mois comme l'affirment certains auteurs, plusieurs accidents tardifs faisant justice de cette assertion.

Pour la plupart des auteurs, il ne semble pas qu'il y ait de rapport entre la fréquence des accidents et la dose de Cyclosérine absorbée, cependant Ravina et Morvan attribuent les troubles à une posologie initiale trop élevée.

1) TROUBLES NEUROLOGIQUES -

Les troubles neurologiques sont rarement isolés mais presque toujours associés de façon capricieuse et imprévisible.

a) Troubles d'allure comitiale - L'apparition de crises convulsives est l'altération neurologique la plus remarquable de la Cyclosérinothérapie. Peu d'autres formes de comitialité ont été publiées.

Petit Mal - En 1955 Ravina et Pestel sont parmi les premiers à signaler les phénomènes d'excitation intellectuelle ou psycho motrice dont certains ont évolué vers un tableau de petit mal. Récemment Benoît insiste sur le caractére fréquemment atypique des accès qui évoquent le petit mal : absence de chute, simples secousses musculaires ou mimiques, frissonnements incoercibles, mouvements involontaires des membres inférieurs ou parfois limités à la face.

Equivalents - Potoine rapporte sur 103 malades deux cas d'équivalents épileptique à type de dédoublement de la personnalité.

Epilepsie Bravais-Jacksonienne - Enfin à notre connaissance dans la littérature française, seuls Lévi-Valensi et Molina ont rencontré un cas d'épilepsie Bravais-Jacksonienne chez une femme qui présentait par ailleurs un électroencéphalogramme nettement perturbé.

Crises Convulsives - Tous les auteurs ont observé des crises motrices généralisées, à l'exception de Guyotat et Routier, Dumon, Warnery, Morel, Naquet et Resende. Dumon prétend que toutes les statistiques publiées font état de crises comitiales dans une proportion de 1 cas sur 5 à 10 malades traités, mais en fait, la fréquence de ces crises est relativement faible. Epstein qui le premier a signalé ces accidents en notait 2 sur 57 malades traités à la Cyclosérine. Au début de 1956 Ravina et Pestel en rapportent 5 sur 80 malades, Murray

8 sur I4I malades, Guyotat et Routier aucun sur 5I malades de sanatorium et 2 chez des malades de Clinique Psychiatrique, Potoine 4 sur I03 malades, Chatonnier 3 sur 76 malades, Morère 2 sur 47 malades, Levi-Valensi et Molina 1 sur 50 malades, Laffont 1 sur 20 malades, Bernou 1 sur 34 malades, Simonin 1 sur 34 malades, Storey et coll. 34 sur 2I4 troubles secondaires observés sur un vaste groupe de malades. En Janvier I959 Vallade et Hugonencq, dans leur étude sur 2.000 malades, en notent 35 sur 69 accidents neurologiques, et depuis, Benoît signale 20 cas sur 89 malades, soit au total, dans les publications françaises uniquement, moins de 2 crises convulsives sur 100 malades traités.

Les dates d'apparition à partir du début du traitement par la Cyclosérine ne sont jamais très tardives, en général au cours du deuxième et du troisième mois. Lévi-Valensi et Molina citent un cas après le I35 ème jour. A l'opposé Poulet en signale précocement, selon lui quand la dose totale de Cyclosérine atteint 7 g. c'est-à-dire entre le dixième et le quinzième jour. Ces crises surviennent le plus souvent brusquement, alors que le traitement était jusque là bien supporté. Elles s'observent chez l'adulte mais aussi chez l'enfant. Nayrac et Beaussart rapportent des crises convulsives et des états d'agitation chez des enfants de 1 an I/2 à 13 ans atteints de primo-infection tuberculeuse. Ravina et Pestel pensaient en I956 que la gravité de la tuberculose favorisait ces accès, mais cette opinion ne s'est pas vérifiée par la suite.

Le rôle de l'alcoolisme ne semble pas déterminant. Si Chatonnier se borne à signaler le passé éthylique d'un des trois cas observé par lui, Bernou estime la suppression de l'alcool une utile prophylaxie, les crises de son unique cas étant apparues aussitôt après l'absorption d'une boisson alcoolisée.

L'existence d'antécédents épileptiques ne semble pas constituer une prédisposition à ces accidents qui ne surviennent pas plus souvent chez les comitiaux avérés (1 cas rapporté par Epstein) que chez les autres malades.

Cependant il faut tenir compte du fait que pendant longtemps les épileptiques plus ou moins avérés ont été privés systématiquement du traitement par la Cyclosérine. Paradoxalement on a noté la rémission des crises chez les épileptiques avérés pendant la Cyclosérinothérapie. (Vallade et Hugonencq). Benoît remarque dans les antécédents la rareté de l'épilepsie mais la fréquence d'une grande émotivité et de mutilations digestives, principalement gastrestomies. Il n'exclut pas une pathogénie hypoglycémique en raison de l'horaire particulier des accès survenant toujours à jeun chez 9 de ses malades, d'autant que l'ingestion ou l'injection de Glucose aurait stoppé ces crises. Enfin pour Lillick, les crises seraient d'autant plus marquées que la dose de Cyclosérine s'élève au-dessus d'un certain seuil. A une époque où l'on employait encore des posologies importantes, cet auteur a signalé chez un artério-scléreux recevant 3 g. par jour, la survenue de 2 crises convulsives qui ne se sont pas répétées après arrêt du traitement.

L'atypie de ces crises a été signalée notamment par Ravina et Pestel, Lévi-Valensi et Porot, Vallade et Hugonencq et Benoît. Le plus souvent ces épisodes sont sans prodromes ou précédés de céphalée, de lassitude, de petits troubles visuels, de lipothymie (Ravina et Pestel), pas toujours identifiables à l'épilepsie franche (Lévi-Valensi et Porot), sans aura précise, sans incontinence ni morsure de la langue, sans chute concomittante, les troubles moteurs se résumant à des secousses musculaires ou mimiques, des frissonnements incoercibles, des mouvements involontaires intéressants les membres inférieurs ou limités à la face (Benoît). Généralement bénignes et de courte durée, on les a vues cependant persister plus d'une heure (Chatonnier) et aboutir exceptionnellement à la mort : un cas rapporté par Porot et Léonardon et de rares cas signalés dans la littérature mondiale survenus lors d'épisodes convulsifs graves et aigus laissant supposer une encéphalopathie massive toxique ou toxi-allergique (Lévi-Valensi et Porot). A ces épisodes convulsifs peuvent s'associer un sentiment de confusion (Kendig), un état délirant post-critique (Chatonnier),

des troubles du langage (jargonophasie, logorrhée), des troubles du comportement et du sommeil, des céphalées, des vertiges (Poulet).

L'élimination des sujets présentant des anomalies spécifiques de comitialité (Naquet et Resende) ainsi que la suppression de l'alcool (Bernou), constituent certes un moyen pour prévenir ces accidents bien qu'on puisse faire les réserves exprimées plus haut, mais l'institution d'anti-convulsivants reste la thérapeutique préventive reconnue. Nous l'envisagerons plus loin.

b) Troubles sensitifs : Essentiellement céphalées et paresthésies -

La céphalée est peu fréquente. Vallade et Hugonencq analysant 30 publications françaises la notent 5 fois parmi 69 accidents neurologiques et 25 fois parmi 379 incidents nerveux. Vallade la note 4 fois sur 29 malades, Chatonnier 3 fois sur 76, Morère 6 fois sur 47, Poulet 28 fois sur 100, Véran 25 fois sur 64. Elle est parfois précoce, dès la première capsule de Cyclosérine (Potoine). Elle est souvent le premier signe à apparaître parmi les troubles secondaires. Son siège est variable, sa localisation occipitale notée 2 fois sur 5I malades par Guyotat et Routier semble un signe de gravité nécessitant l'arrêt du traitement. Elle peut être très pénible, résistante aux neuro-sédatifs ou aux neuroleptiques (Lévi-Valensi et Molina) et ne cesser qu' avec la diminution ou l'arrêt de la Cyclosérine (Morère). La céphalée précède parfois les crises convulsives (Ravina et Pestel) ; le plus souvent elle est associée à des vertiges et à l'insomnie (3 cas sur 76 malades de Chatonnier) et peut s'observer au sein d'un syndrome mineur avec vertiges, ébriété, troubles du sommeil, somnolence, tremblement, myoclonies et paresthésies, en général bénin mais parfois sévère et survenant dans I/5 des cas traités environ pour Lévi-Valensi et Porot. Morvan note la céphalée dans un syndrome toxique déclenché par l'absorption de doses de Cyclosérine trop rapidement croissantes. Pour Benoît elle serait souvent imputable au Gardénal surtout au début du traitement.

Les Paresthésies - Elles sont plus rares, 2 cas sur 51 malades pour Guyotat et Routier. Notées par Véran, Lévi-Valensi et Porot, Naquet et Resende et pour ces derniers prédominant aux extrémités, elles cèdent toujours à l'arrêt de la Cyclosérine (Chatonnier). Elles aussi entrent dans le cadre du syndrome mineur précité.

c) Troubles moteurs - Parmi les troubles moteurs, les vertiges, la pseudo-ébriété, les myoclonies et le tremblement s'associent fréquemment comne nous venons de le voir en un banal syndrome mineur, mais ces troubles peuvent se rencontrer isolément et revêtir une gravité particulière. Ainsi Vallade et Hugonencq signalent sur 69 accidents neurologiques, 5 myoclonies et 1 tremblement.

Pseudo-ébriété et vertiges - Guyotat et Routier rapportent sur 5I malades traités, 4 syndromes pseudo-ébrieux avec troubles passagers de l'équilibre et somnolence. Ces troubles qu'on a pensé rattacher à l'ingestion de phénobarbital relèvent en fait de la Cyclosérine seule. Les vertiges sont assez fréquents et souvent précoces, apparaissant parfois aussitôt après la première capsule (Potoine). Ils existent parfois isolés et Morère en a observé de tels aux changements de position qui disparaissent par l'augmentation des doses de Gardénal ou par la prescription de chlorpromazine. Le plus souvent les vertiges sont associés à d'autres signes tels qu'obnubilation intellectuelle (Potoine), insomnie et céphalées (Morère), ébriété (Lévi-Valensi et Porot) qui mineurs permettent la poursuite du traitement, mais plus sérieux sont irréductibles par les neuro-sédatifs ou les neuroleptiques et obligent à suspendre la Cyclosérine (Poulet - Véran - Benda). Véran signale chez des éthyliques sevrés du toxique le déclenchement de vertiges après l'absorption d'une faible quantité d'alcool.

Myoclonies - Morvan et St-Pierre, Vallade et Hugonencq, Véran et Benoît signalent des myoclonies et Guyotat et Routier insistent sur leur corrélation avec l'éthylisme : 2 malades sur les 3 atteints de myoclonies des membres supérieurs parmi 5I cas traités étant des alcooliques.

Frissonnements - Benoît relate des frissonnements incoercibles parmi 20 cas de troubles moteurs sur un ensemble de 89 malades traités.

Tremblements - Les tremblements involontaires sont rapportés par Epstein, Guyotat et Routier et Lévi-Valensi et Porot.

Hyperréflectivité ostéo-tendineuse - Sur I8 malades Naquet et Resende notent chez la plupart une hyperréflectivité ostéo-tendineuse diffuse sans signes d'irritation pyramidale.

Maladresse manuelle - Potoine la signale avec une relative fréquence.

Polynévrite - A l'inverse de l'Isoniazide, la Cyclosérine présente une toxicité exceptionnelle pour le système nerveux périphérique. En effet Vallade et Hugonencq ne signalent qu'un cas de polynévrite observé par Morère sur 69 accidents neurologiques. Il s'agit d'une polynévrite typique des membres inférieurs survenue chez un éthylique après 45 jours de traitement, dont la rétrocession puis la disparition définitive après arrêt de la Cyclosérine et vitaminothérapie, ont permis 3 mois plus tard la reprise du traitement sans rechute ultérieure.

Bégaiement - D'après Chatonnier un bègue a vu son infirmité se majorer.

d) Troubles sensoriels - Des troubles auditifs ont été signalés. Naquet et Resende sur 18 malades notent chez 4 d'entre eux une atteinte de la branche cochléaire du VIII : bourdonnements et sifflements d'oreille avec diminution de l'acuité auditive. Chez d'autres malades les acouphènes dus à une streptomycinothérapie antérieure ont réapparu ou se sont exacerbés. Parfois de petits troubles visuels précèdent les crises convulsives (Ravina et Pestel). Benoît signale des troubles de l'accomodation et lors des accès moteurs une impression de vision floue, de flammes devant les yeux, une dyschromatopsie.

e) Troubles du langage - Des troubles de la série aphasique ont été notés : dysmnésie nominale (Potoine), dysarthrie (Porot et Léonardon, Véran), jargonophasie (Poulet). On observe encore de la logorrhée accompagnant des états d'excitation et du bégaiement (Chatonnier).

f) Fièvre - L'hyperthermie est un incident assez rare. Siyrière le signale, Potoine rapporte 2 cas sur I03 malades traités par la Cyclosérine. Les cas observés par Rivollier ont régressé le plus souvent avec la diminution de la dose quotidienne de Cyclosérine. Vallade et Hugonencq rapportent des formes cliniques graves (syndrome toxique décrit par Morvan) et un cas mortel de Barré précédé d'une hyperthermie importante.

Conclusion - De ce bilan neurologique les crises convulsives généralisées sont l'élément le plus remarquable. Elles représentent moins de 2 cas sur 100 malades traités par la Cyclosérine. Elle sont en général cliniquement différentes des crises de grand mal épileptique. Elles ne comportent pas de mauvais pronostic et dans leur prévention, le Gardénal est moins actif que la Chlorpromazine. Dans leur étiologie, aucune cause prédisposante y compris l'épilepsie avérée n'a pu être dégagée. Parmi les éléments comitiaux, des cas de petit mal, d'équivalents épileptiques et d'épilepsie Bravais-Jacksonienne ont été très rarement observés. Par ailleurs les autres troubles neurologiques apparaissent isolés ou le plus souvent associés de façon imprévisible. Survenant en même temps ou successivement, ils ont tendance à demeurer tant qu'un traitement adéquat n' est pas pratiqué et il est rare d'observer la succession fugace de troubles différents. Les manifestations sensitives sont rares. Parmi elles, la céphalée, souvent précoce, retiendra l'attention. Les troubles moteurs les plus fréquents sont les vertiges, les myoclonies, les tremblements, la maladresse manuelle. Dans les sphères sensorielles et verbales, les bourdonnements d'oreille, les troubles visuels frustes, la logorrhée s'observent.

Au total nous n'avons pu dégager parmi ces anomalies des ensembles symptomatiques spécifiques de l'intolérance à la Cyclosérine.

2) TROUBLES PSYCHIQUES -

Nous retrouverons avec les troubles psychiques une difficulté de classification. L'extrême diversité de leur aspect et de leur gravité a conduit les auteurs à les envisager sous les rubriques de "syndromes mineurs" et "syndromes graves" ou encore selon leur fréquence. Mais notre intention étant

ici d'être descriptif, nous les classerons un peu arbitrairement en trois chapitres : troubles thymiques, troubles de la conscience, troubles du comportement.

a) Troubles thymiques -

Nous les diviserons en troubles d'excitation et troubles de dépression. Mais en premier lieu, nous évoquerons à part le simple changement de l'humeur. Noté d'abord par Ravina et Pestel il peut être précoce et donner ainsi l'alarme. Vallade et Voisin commentant un cas de bouffée délirante d'apparition brutale et d'évolution rapide expliquent l'origine de celle-ci par un dérèglement de l'humeur créé par la Cyclosérine. Coari note l'altération du ton fondamental de l'humeur.

1) Troubles d'excitation -

L'euphorie est une manifestation précoce, suivie généralement d'agitation discrète et d'insomnie, s'accompagnant de logorrhée, d'impression de vive intelligence, de jeux de mots (Benoît). Guyotat et Routier pensent que pour certains malades l'effet euphorisant de la Cyclosérine pourrait avoir un intérêt thérapeutique.

L'excitation a été signalée par la totalité des auteurs et est parmi les troubles psychiques les plus fréquents. Elle peut être purement intellectuelle (Vallade et Voisin, Naquet et Resende, Benoît, Trillat, Blanc) ou psycho-motrice, se manifestant alors par de l'insomnie, de la loquacité (Warnery), de l'euphorie, de la logorrhée (Guyotat et Routier), des dispositions agressives, belliqueuses, revendicatrices (Lévi-Valensi et Molina), de l'ironie (Benoît) ou de l'agitation motrice confinant à la manie et réalisant au maximum un tableau de grande crise d'excitation maniaque (Lévi-Valensi et Porot). Mais généralement les auteurs ne précisent pas s'il s'agit de l'un ou de l'autre type. L'excitation alterne très souvent avec des élements dépressifs (Epstein, Morvan, Vallade et Voisin, Ravina et Pestel, Meyer et Reyss, Potoine). Pour Dumon elle s'accompagne le plus souvent d'une note anxieuse.

Elle semble pour certains sous la dépendance du profil psychologique du malade (Laffont) ou de sa constitution. Ainsi Naquet et Resende pensent que les sujets sthéniques font plutôt des états d'excitation et les asthéniques plutôt des états dépressifs. Pour Guyotat et Routier l'excitation semble plutôt l'apanage des malades jeunes. La particularité de ces états d'excitation est la conservation d'une conscience relative de l'état morbide (Blanc, Benoît) et peut s'accompagner exceptionnellement d'idées délirantes. Seuls Dumon et Trillat signalent cette association et ce dernier auteur cite à ce propos l'observation d'une crise d'excitation psycho-motrice avec idées délirantes mégalomaniaques à thème mystique. Ces états d'excitation s'associent souvent à d'autres signes tels que vertiges (Laffont) et baisse de l'attention spontanée. Blanc insiste sur la fréquence de "crises de sincérité" logorrhéiques, sans éléments délirants mais avec levée de l'inhibition sociale, aboutissant comme le dit Dumon à "une véritable impudeur verbale".

L'érotisme ou l'hypersexualité se voient parfois (Véran, Blanc, Benoît). Enfin Benoît insiste sur l'aspect d'instabilité avec besoin de déambuler, chanter ou crier, qu'accompagne une "impression d'activité intense de l'intelligence et du corps".

Les statistiques publiées concernant l'excitation sont peu significatives en raison des différences d'appréciation faites par les auteurs de cette notion. Pour mémoire : Warnery en signale 6 cas sur 29 malades, Guyotat et Routier 9 sur 5I malades, Blanc 2 sur 80 malades, Laffont 8 sur 20 malades, Naquet et Resende 6 sur 18 malades. Vallade et Hugonencq sur I83 accidents psychiatriques en notent 62 cas.

L'irritabilité est signalée par Morère, Véran, Naquet et Resende. Pour Ravina et Pestel elle est souvent un des signes donnant l'alarme. Epstein l'a observée associée à l'insomnie et au tremblement involontaire, et Morère à la céphalée aux vertiges et à l'insomnie. Naquet et Resende sur un lot de 18 malades l'ont trouvé 7 fois sur 9 troubles de l'humeur.

L'hypersthénie est signalée dans une observation de Vallade et Voisin.

Les attitudes revendicatrices sont pour Lévi-Valensi et Porot parmi les troubles psychiques les plus fréquents. Pour Benoît chez 15 malades ayant présenté au cours de la Cyclosérinothérapie des syndromes mentaux graves, une biographie perturbée était révélatrice et engendrait une attitude générale revendicatrice. Laffont rapporte 3 troubles caractériels graves avec revendications sur 20 malades. Vallade et Hugonencq rapportent 36 syndromes caractériels avec revendications sur 183 accidents psychiatriques.

II) Troubles dépressifs -

Dépression psychique - Elle est après l'excitation l'aspect le plus habituel des troubles psychiques secondaires. Comme nous l'avons signalé à propos de l'excitation, les épisodes dépressifs précèdent ou suivent les états d'excitation avec une assez grande fréquence, mais ils se voient moins souvent que ceux-ci. Vallade et Hugonencq en rapportent 22 cas sur 183 accidents psychiatriques. Pour Potoine, les troubles typiques de dépression ou d'excitation se rencontreraient chez IO % des malades traités. Chatonnier en cite 3 cas sur 16 malades traités. Oury la trouve associée à la somnolence, Véran observe des formes avec idées fixes, Guyotat et Routier sur 5I malades de sanatorium signalent une dépression avec angoisse de mort ayant nécessité l'arrêt du traitement. Vallade et Voisin ont rencontré un état dépressif hypochondriaque.

Inquiètude et méfiance - Vallade et Voisin rapportent le cas d'un homme de 45 ans, volubile, inquiet, méfiant, avec sentiment de culpabilité et hypochondrie pendant les 15 jours du traitement, qui après 20 jours d'arrêt de la Cyclosérine s'est évadé du Sanatorium.

Anxiété - Une note anxieuse accompagne souvent les états d'excitation (Dumon). Warnery rapporte un état d'anxiété sur 29 malades traités. Lévi-Valensi et Porot classent de tels états parmi les troubles psychiques les plus fréquemment rencontrés, états d'ailleurs tous régressifs. Naquet et Resende signalent la fréquence de l'excitation anxieuse et de la dépression chez les

sujets habituellement asthéniques. La bouffée délirante atypique publiée par Trillat, s'élaborait sur un fond d'anxiété et de subconfusion déclenchée par la Cyclosérine.

L'angoisse - Vallade et Voisin rapportent chez un homme de 3I ans, une angoisse extrême s'accompagnant d'un dédoublement de la personnalité. Guyotat et Routier signalent également un état dépressif avec angoisse de mort, qui a du faire stopper le traitement. Au cours d'un syndrome toxique hyperthermique observé par Morvan, l'angoisse était intense. Pour Benoît "il y a une sorte de réponse psychique univoque devant une drogue perturbante qui par ailleurs produit des effets semblant spécifiques (crises convulsives) et dans ces cas ne feraient que révéler une angoisse latente. Cette angoisse est bien connue chez les tuberculeux. Cette réponse psychique est très voisine de l'attitude des vieux tuberculeux, aigris par de nombreux séjours en sana et par les répercussions de la maladie sur leur vie professionnelle et familiale... La réaction psychique du tuberculeux à la Cyclosérine se fait non pas suivant le génie du médicament, mais selon un schéma que l'on retrouve quoique plus rarement chez d'autres tuberculeux et qui est la réalisation dramatique de toute une biographie perturbée". Ainsi pour cet auteur "la Cyclosérine n'a qu'un simple rôle déclenchant et l'angoisse se déroule ensuite selon son génie propre. Sur le plan phtisiologique et psychiatrique c'est là le seul apport théorique de la Cyclosérine, mais c'est un apport important, la Cyclosérine agissant comme révélateur de cette angoisse profonde du malade tuberculeux à l'extrémité d'une existence mal assise, mal insérée, mais qu'il sent vouée à l'angoisse, à la maladie et dans quelques cas à la mort".

Asthénie - Fatigabilité - Une asthénie paradoxale fait partie des signes utiles à donner l'alarme pour Ravina et Pestel. La fatigabilité, la lassitude, le recul devant l'effort, l'impuissance parfois sont pour Benoît des troubles banaux imputables au Gardénal.

b) Troubles de la conscience -

1) Troubles mineurs -

Lassitude et inattention - Elles figurent parmi les troubles mineurs. La lassitude fait partie parfois des prodromes des crises convulsives. L'inattention serait très fréquente pour Lévi-Valensi et Porot. Pour Benoît, parmi les troubles banaux les troubles de l'attention dominent. Cet auteur incrimine ainsi une inattention pathologique dans les déficits mnésiques observés chez 15 malades sur 89 : lecture difficile, amnésie rétrograde et antérograde, au maximum bradypsychie, oubli de mots, erreurs, troubles du langage.

Somnolence - Elle constitue un trouble psychique mineur (Porot et Léonardon, Lévi-Valensi et Porot, Naquet et Resende). Pour Ravina et Pestel, elle doit donner l'alarme et pour Benda, faire surseoir au traitement. On la rencontre associée à des tendances dépressives, à la céphalée, l'insomnie, la dysarthrie (Porot et Léonardon), la torpeur, l'agitation, les vertiges (Benda et Lotte) l'insomnie isolée (Lévi-Valensi et Porot). Elle alterne souvent avec l'insomnie avec agitation nocturne (Naquet et Resende). Warnery en rapporte un cas sur 29 malades. L'étude pilote américaine 1 cas sur I4I malades, Guyotat et Routier 2 cas sur 10 malades de clinique psychiatrique mais ceux-ci recevaient par ailleurs du Largactil et du Gardénal. Trouble parmi les plus fréquents pour Porot et Léonardon, la somnolence est présente dans 9 troubles mineurs sur 18 malades (Naquet et Resende). Il faut noter enfin l'action fréquente non négligeable du Gardénal ou de la Chlorpromazine associés à la Cyclosérine (Guyotat et Routier).

Insomnie et troubles du sommeil - Ils surviennent parmi les premières manifestations d'intolérence (Ravina et Pestel), au 13 ème jour dans une observation de Blanc. Ce sont des troubles mineurs pour la plupart des auteurs. Ils sont réversibles par la diminution des doses, mais peuvent réapparaître en augmentant à nouveau la posologie (Morère). Leur apparition doit pour certains faire stopper la Cyclosérine (Poulet), mais pour Morère il suffit d'aug-

menter les doses de Phénobarbital ou mieux de prescrire de la chlorpromazine. pour les faire disparaître.

L'insomnie est assez fréquente, 5 insomnies sur 57 malades (Epstein) 6 insomnies sur 29 malades (Warnery) 30 insomnies sur 76 malades (Chatonnier) 6 insomnies sur 47 cas (Morère). Pour Porot et Léonardon et Lévi-Valensi et Porot l'insomnie est un trouble parmi les plus fréquents. Naquet et Resende rapportent 9 troubles du sommeil sur 18 malades. Dans la statistique de Vallade et Hugonencq, 52 troubles mineurs comprenaient des troubles du sommeil sur 379 incidents neuro-psychiatriques. Blanc constate l'insomnie chez presque tous les malades soumis à la Cyclosérine. Le somnambulisme a été observé par Véran.

On trouve l'insomnie associée le plus souvent à la céphalée, les vertiges, l'agitation (Chatonnier, Morère, Poulet). On la rencontre encore avec l'irritabilité (Epstein, Morère), les tremblements involontaires (Epstein), l'excitation intellectuelle (Warnery, Blanc), la loquacité (Warnery), les troubles du caractère avec agressivité (Chatonnier), la somnolence qui la précède souvent (Naquet et Resende), la dysarthrie (Porot et Léonardon), les crises convulsives, la jargonophasie (Poulet), la logorrhée (Poulet et Blanc), l'onirisme avec cauchemars (Naquet) et l'euphorie (Vallade et Hugonencq).

Hypochondrie - Vallade et Voisin rapportent un cas d'hypochondrie au cours d'incidents psychiques mineurs pendant les 15 premiers jours du traitement à la Cyclosérine. Mais paradoxalement Guyotat et Routier notent l'amélioration d'un état hypochondriaque grave avec anxiété importante au cours du traitement.

Obsessions - Des idées obsédantes de jalousie sont apparues chez un homme constitutionnellement jaloux et au fond mental déficient. Ces idées ont évolué rapidement vers un délire à base interprétative qui a régressé en un mois après l'arrêt de la Cyclosérine (Vallade et Voisin). Ceci illustre la conception révélatrice de la drogue pressentie par Guyotat et Routier et

énoncée par Benoît (voir p. I9)et par Blanc (voir p. 4I). Véran note des obsessions légères parmi les 25 cas de troubles mineurs sur 64 malades.

Déficit mnésique - De petits troubles de la mémoire ont été observés par Vallade et Voisin chez un malade ayant présenté auparavant un dédoublement de la personnalité. Potoine a signalé avec une relative fréquence des déficits mnésiques accompagnés de maladresse, de dysarthrie et portants surtout sur les mots usuels. Dans leur statistique Vallade et Hugonencq notent 3 cas d'altération de la mémoire sur 379 accidents neuro-psychiatriques. Benoît les note 15 fois sur 89 malades, mais il considère qu'il s'agit en réalité de troubles de l'attention.

II) Troubles majeurs -

Etats confusionnels - Ils s'observent depuis le simple sentiment de confusion (Kendig) en passant par la subconfusion (au cours d'une bouffée délirante chez un malade de Trillat), par la confusion véritable avec désorientation temporo-spatiale (1 cas de Naquet et Resende, 1 cas de Benoît), jusqu'au syndrome confusionnel grave à évolution fatale (1 cas de Coari). On les trouve associés parfois à des hallucinations auditives et visuelles (Naquet et Resende). Ils surviennent parfois précocement, au cours de la première semaine dans le cas de Naquet et Resende et sont fugaces (Naquet). Dans leur statistique Vallade et Hugonencq ne notent qu'un cas de confusion grave sur 183 accidents psychiatriques.

Obnubilation intellectuelle - Potoine a observé dans 4 cas sur 103 malades, de l'obnubilation intellectuelle quelque temps après la prise de la première capsule de Cyclosérine. Morère note de l'obnubilation intellectuelle chez un malade présentant par ailleurs de la cyanose, de la dyspnée et des céphalées intenses.

Onirisme - Il est parfois associé à l'insomnie avec agitation nocturne et cauchemars ; 9 malades de Naquet et Resende présentaient ces signes. Parfois il est symptomatique d'une intoxication éthylique concomitante réactivée par la Cyclosérine et s'associe à l'agitation nocturne (Naquet et Resende).

Ces auteurs rapportent encore le cas d'un malade ayant présenté un épisode court de désorientation, onirisme et hallucinations, dans la première semaine de traitement.

Hallucinations - Elles sont rares. Morvan et St-Pierre en ont rencontré au cours de 3 délires passagers. Vallade et Voisin rapportent des hallucinations auditives épisodiques associées à une bouffée délirante. Naquet et Resende signalent un cas d'hallucinations auditives et visuelles de courte durée dans la première semaine du traitement, associées à une désorientation et à l'onirisme. La statistique de Vallade et Hugonencq signale sur I83 accidents psychiatriques, 3 syndromes délirants hallucinatoires. Mais on peut se poser la question de savoir s'il s'agit d'hallucinations ou d'hallucinoses. Une forme bien particulière d'hallucinations est celle décrite par Vallade et Voisin : épisode hallucinatoire autoscopique chez un homme de 3I ans exempt de troubles mentaux. Après 5 mois de Cyclosérine, le malade éprouve brusquement l'impression d'être mort avec angoisse d'une durée d'un quart d'heure environ. Cinq jours plus tard, pendant quelques heures il se sent double et l'une des deux parties de lui-même voit l'autre morte. Le malade a conservé intégralement le souvenir de cet épisode mais a présenté des séquelles à type de déficit mnésique s'extériorisant principalement par des fautes d'orthographe inaccoutumées.

Délires - Des idées délirantes et des délires sont pour Lévi-Valensi et Porot parmi les troubles psychiques les moins fréquents. Il s'agit en général d'épisodes de courte durée et toujours réversibles. Les formes cliniques les plus variées s'observent : 3 délires avec hallucinations (Morvan et St-Pierre), idées délirantes mégalomaniaques à thème mystique (Blanc), une bouffée délirante polymorphe à base interprétative avec idées obsédantes de jalousie, de persécution et de culpabilité (Vallade et Voisin), délires secondaires à des crises convulsives chez 3 malades de Chatonnier, 3 délires légers que Morère désigne comme un "survoltage" voisin de celui provoqué par l'intoxication à l'Isoniazide. Benoît pense que l'on observe avec la Cyclosérine des délires de relation à base interprétative, formes fréquentes chez les tuberculeux, tantôt clairement verbalisées, tantôt floues avec

confusion. Trillat rapporte un cas de bouffée délirante à thème cosmogonique. Dans leur statistique Vallade et Hugonencq notent 3 délires aigus, dont 2 chez des éthyliques notoires. Blanc constate l'association fréquente au délire d'un certain degré d'érotisme et Morère d'une agitation avec agressivité. L'auto-critique aurait toujours été conservée chez les malades de Blanc.

Episodes d'aspect schizophrénique - Blanc a observé un tel épisode chez une malade déjà traitée 3 années auparavant pour schizophrénie et qui avait été guérie. L'auteur pense qu'il s'agit d'une réédition de la bouffée initiale mais cette fois à résolution rapide.

Troubles mentaux sévères - Morère note sur 46 malades 5 cas de troubles neuro-psychiatriques sérieux. En présence de ces troubles psychiques l'internement a été parfois nécessaire : 1 cas sur 23 troubles psychiques pour Audoye ; Warnery note 5 troubles mentaux sévères qui deux fois ont nécessité l'internement ; Poulet, Véran et Laffont signalent également des troubles psychiques graves dans leurs statistiques.

c) Troubles de la conduite -

Les fugues - Vallade et Voisin signalent une évasion de sanatorium 20 jours après l'arrêt de la Cyclosérine qui avait déterminé pendant les 15 jours du traitement de la volubilité, de l'inquiétude, de la méfiance et un sentiment de culpabilité. Chatonnier rapporte chez un petit psychopathe un cas précédé d'agitation avec tendances dépressives. Benoît inclut les fugues dans un schéma général fait d'angoisse, de réactions hostiles au milieu avec désir de fuite, qu'il ne croit pas spécifique de la Cyclosérine. Il prétend en effet que 2 malades qui n'avaient pas absorbé de cet antibiotique ont présenté ce tableau.

La diminution du self-contrôle et la déshinhibition morale affective et sexuelle sont cités par Lévi-Valensi et Porot comme un trouble psychiatrique des plus fréquents.

Volubilité, loquacité, logorrhée - Ces troubles, sous-tendus par l'excitation intellectuelle, sont rapportés par Vallade et Voisin, Warnery. Guyotat et Routier, Poulet, Blanc, Lévi-Valensi et Porot, Naquet et Resende, Laffont et Véran).

Considérés par la plupart comme des troubles mineurs, ils alternent souvent avec la somnolence (Guyotat et Routier), s'associent fréquemment à l'agitation, à l'agressivité, aux idées délirantes (Morère), à l'insomnie (Warnery et Blanc), à des troubles de l'attention (Lévi-Valensi et Porot et Laffont) et aboutissent parfois à la jargonophasie (Poulet). Pour Blanc, les "crises de sincérité", citées plus haut (p. I7), sont souvent logorrhéiques. Ces troubles qui accompagnent parfois les crises convulsives (Poulet), seraient parmi les plus fréquents pour Lévi-Valensi et Porot. Vallade et Voisin en rapportent un cas, Guyotat et Routier l'ont observé 9 fois sur 20 malades de sanatorium et Naquet et Resende 5 fois sur 18 malades.

Agitation - Elle commence discrètement et serait parmi les premières manifestations d'intolérance (Ravina et Pestel). Le plus souvent elle n'est qu'un trouble mineur, mais devient parfois plus grave. Naquet et Resende relatent un cas "d'agitation avec pleurs, attitudes théâtrales, perte de conscience". Les signes associés sont le plus souvent : l'insomnie (Ravina et Pestel, Chatonnier) et l'agressivité (Chatonnier, Morère), le moins souvent : la somnolence, la torpeur, les vertiges (Benda et Lotte). Naquet et Resende rapportent une crise d'agitation nocturne avec onirisme chez un éthylique. Chatonnier a rencontré de l'agitation 12 fois sur 76 malades et Morère 3 fois sur 47 malades.

Etats maniaques et hypomaniaques - On peut constater des syndromes hypomaniaques (Guyotat et Routier), des états confinant à la manie : besoin de déambuler, crier, chanter (Benoît), des tableaux de manie simple (Naquet et Resende), de grandes crises d'excitation maniaque (Lévi-Valensi et Porot) Pour Guyotat et Routier les syndromes maniaques observés n'ont cessé qu'avec l'arrêt de la Cyclosérine, le Largactil et le Gardénal étant inactifs. Cependant Benoît prétend que ces états disparaissent par l'adjonction de Chlorpromazine sans devoir arrêter la Cyclosérine. Guyotat et Routier signalent 3 syndromes hypomaniaques sur 5I malades de sanatorium, Naquet et Resende 2 manies sur 18 malades, Blanc une manie fruste et une manie nette, Ravina et Pestel un cas d'excitation maniaque.

Agressivité - Elle s'associe le plus souvent aux troubles mineurs tels qu'agitation, insomnie (Chatonnier), logorrhée (Morère). Elle réalise un aspect de

l'excitation psycho-motrice, se manifestant parfois simplement par "un esprit agressif, belliqueux, revendicatif" (Lévi-Valensi et Molina). Elle est pour Porot et Léonardon et Lévi-Valensi et Porot, parmi les troubles les plus fréquents. Benoît n'en a observé que des formes légères, souvent consécutives à une phase d'excitation psychique, parfois associées à une attitude ironique.

Tentatives de suicide - Chatonnier en rapporte un cas chez un petit psychopathe ayant présenté une phase d'agitation suivie de fugue. Vallade et Hugonenqq citent un décès par suicide au cours d'un épisode de mélancolie sur I83 accidents psychiatriques.

Conclusions - On peut au terme de cette analyse, classer les principaux troubles psychiques par ordre de fréquence :

1°) Le plus souvent on rencontre des troubles d'excitation psychique, en particulier volubilité, logorrhée, loquacité, attitude revendicatrice, diminution du self-contrôle désinhibition morale affective et sexuelle, agressivité.

2°) Moins souvent on observe de la dépression psychique, de l'anxiété, de l'angoisse, des troubles de l'attention, de l'insomnie, de l'agitation motrice pouvant revêtir le type maniaque ou hypomaniaque.

3°) Fugues, somnolence, délires, tentatives de suicide, hallucinations, sont des troubles rares.

Cette classification montre que l'action de la D-Cyclosérine sur le psychisme aurait surtout pour effet une libération des pulsions agressives, dans une attitude extravertie, avec hyperactivité psychique mais faiblesse de l'attention. La plupart des troubles sont rarement isolés, et de la grande crise d'excitation maniaque à l'euphorie simple, tous les intermédiaires d'excitation intellectuelle et psycho-motrice ont été observés. L'excitation alterne assez souvent avec la dépression psychique ou la somnolence et s'accompagne fréquemment d'une conscience relative de l'état morbide. L'excitation n'est pas toujours euphorique et l'anxiété l'accompagne souvent. L'insomnie semble la conséquence de l'excitation intellectuelle qui peut aller jusqu'au délire, ou de l'excitation psycho-motrice (agitation, agressivité), ou des troubles neurologiques (céphalées, vertiges),

ou de l'obnubilation intellectuelle. Pour Benoît, l'angoisse est la résurgence manifeste créée par la drogue d'une angoisse latente chez des malades dont l'existence a été perturbée. Tous les degrés de confusion mentale ont été observés ; ils sont rares, précoces, fugaces. Les hallucinations sont rares et on peut se demander s'il ne s'agit pas dans la plupart des cas d'hallucinoses. Les idées délirantes et les délires revêtent l'aspect de bouffées fugaces. Pour Benoît ils ont en commun d'être des délires de relation à base interprétative mais les thèmes mystiques, de jalousie, de persécution, de culpabilité s'observent. Pour cet auteur également les fugues apparaissent dans un contexte de réaction d'hostilité au milieu potentialisé par la Cyclosérine. On peut dégager enfin des signes d'apparition précoce : irritabilité, agitation, insomnie, troubles du sommeil, somnolence, confusion, obnubilation intellectuelle, mais cette constatation n'a apparemment rien de significatif.

3) AUTRES TROUBLES SECONDAIRES -

Troubles cardio-vasculaires - La lipothymie fait parfois partie des prodromes des crises convulsives, Ravina et Pestel les signalent chez 5 tuberculeux graves.

Cyanose - Elle a été notée une fois par Morère, elle s'accompagnait de dyspnée, céphalée intense et obnubilation. Ces signes disparurent par la suppression de la Cyclosérine et réapparurent à la reprise du traitement, qui dut alors être interrompu définitivement.

4) EXAMENS ELECTROENCEPHALOGRAPHIQUES -

Les tracés électroencéphalographiques pratiqués au cours du traitement par la Cyclosérine n'ont jusqu'alors apporté aucun élément valable dans la compréhension du mécanisme de l'intolérance de ce produit. Les résultats enregistrés sont contradictoires et les auteurs sont unanimes à penser que l'examen électroencéphalographique ne permet pas de prévoir la survenue d'accidents. En 1956, Kreiss, Ravina et Pestel, Morvan et St-Pierre émettaient déjà cette opinion. Cependant Ravina et Pestel considéraient l'électroencéphalogramme souhaitable, surtout au début du traitement. Cet avis a été réaffirmé par la suite par Oury qui préconise de

surseoir au traitement si le tracé est notablement perturbé, par Potoine qui prétend avoir réduit la fréquence des incidents par élimination de certains sujets cliniquement indemnes de troubles neuro-psychiatriques mais dont le tracé E.E.G. systématique présentait des anomalies. Jarniou en Novembre I957 et Naquet et Resende en I958 partageaient le même point de vue.

Les anomalies du tracé ne sont pas spécifiques des troubles dus à la Cyclosérine. Naquet et Resende, sans mettre en évidence des anomalies spécifiques notent cependant l'apparition fréquente d'un ralentissement du rythme de base et d'un delta spontané ou sous-hyperpnée. Ils notent "une indépendance des troubles neuropsychiatriques vis à vis des troubles électriques et même un certain antagonisme entre les troubles à type d'excitation et le ralentissement des tracés, puisque ces deux phénomènes n'ont jamais été trouvés associés". Vallade et Hugonencq dans leur étude récapitulative notent également l'apparition fréquente d'ondes lentes sans relation avec la clinique, signalée par de nombreux auteurs (Ravina et Pestel, Jolivet, Nayrac et Beaussart, Dastugues, Véran, Poulet, Naquet et Resende). Pour eux, le ralentissement du tracé est un phénomène fréquent, de signification difficilement explicable, mettant en évidence l'action neurotrope de la Cyclosérine, en particulier sur les formations réticulées. Un ralentissement similaire s'observe en effet avec certains neuroleptiques, la prochlorpémazine en particulier. Pour Vallade et Hugonencq "l'électroencéphalogramme n'extériorise pas les effets neuro-toxiques de la Cyclosérine, mais quelquefois son affinité pour le système nerveux central". L'absence de corrélations électro-cliniques est encore illustrée par l'opinion de Véran pour qui la Cyclosérine ne modifierait pas les tracés primitivement perturbés, par celle de Beaussart, de Warnery, de Vallade, pour qui la drogue normaliserait les tracés perturbés des épileptiques. Enfin Naquet et Resende, exprimant l'opinion générale énoncent que d'une part la dose quotidienne et la dose totale de Cyclosérine n'ont pas d'influence sur le tracé électroencéphalographique et que d'autre part les troubles électriques diminuent rapidement après l'arrêt du traitement.

5) CAS MORTELS -

Trois cas mortels, à notre connaissance ont été signalés. Morère rapporte un exitus par hémorragie cérébro-méningée où la responsabilité de la Cyclosérine n'est pas du tout prouvée ; Coari cite un décès après un syndrome confusionnel ; Barré relate un cas par oedème aigu du poumon survenu après cinq jours d'hyperthermie et de torpeur, au bout d'un mois de traitement, comportant 1 g. de Cyclosèrine par jour et qui rappelle à l'auteur les accidents de l'Insulinothérapie. Lévi-Valensi et Porot écrivent : "les rares cas mortels ont eu lieu lors d'épisodes convulsifs graves et aigus, laissant soupçonner une encéphalopathie toxique ou toxi-allergique".

B - ELEMENTS FAVORABLES DU BILAN DES EFFETS SECONDAIRES -

1) Les troubles sont toujours réversibles et il n'y a pratiquement pas de séquelles définitives. Blanc note la réversibilité constante des troubles, même chez les malades dont la personnalité est fragile et conclut : "La Cyclosérine peut, par exaltation de personnalités par certains côtés déjà anormales, provoquer à faibles doses des troubles mentaux qui nous ont semblé jusqu'ici réversibles, mais qui n'en constituent pas moins pour les malades des expériences vécues fort désagréables dont ils gardent le souvenir". Chatonnier, Porot et Léonardon abondent dans le même sens. Lévi-Valensi et Porot écrivent que tous les auteurs ont pratiqué la diminution ou l'arrêt de la Cyclosérine, ce qui en général, a entraîné la régression, puis la disparition des incidents. Seul Benoît en Février 1959 signale un cas de délire secondaire rebelle à l'arrêt de la Cyclosérine et au traitement psychiatrique qui dure toujours depuis 1 an.

2) Tous les auteurs sont d'accord sur le fait que la personnalité des malades ne subit aucune variation une fois les troubles secondaires disparus.

3) On constate parfois l'amélioration des troubles psychiques. Guyotat et Routier, ayant constaté un effet euphorisant de la Cyclosérine rappelant celui de l'Isoniazide, et se référant aux travaux de Delay, Lainé et Buisson sur l'action euphorisante de l'Isoniazide dans les états dépressifs, ont prescrit la

Cyclosérine chez les malades mentaux présentant des séquelles radiologiques et cliniques de tuberculose (I8 malades de clinique psychiatrique comprenant des schizophrènes et des délirants). Tout en faisant des réserves de prudence au sujet des malades à histoire personnelle chargée (souvent des vieux habitués de sanatorium ayant déjà subi de nombreux traitements pour tuberculose pulmonaire) qui semblent plus prédisposés à des réactions psychiques, Guyotat et Routier déclarent : "encore faut-il remarquer que dans ces cas, il ne s'agit pas toujours de manifestations défavorables, et l'on peut se demander si pour certains, l'effet euphorisant de la Cyclosérine ne peut avoir une certaine valeur thérapeutique". Ils ont en effet noté l'amélioration du comportement chez deux hypochondriaques dont l'un gravement atteint avec anxiété importante. Dans deux cas d'anxiété par névrose d'échec, les malades ont été euphorisés sans que l'euphorie devienne pénible. D'autre part, ces auteurs ont vu l'amélioration s'opérer dans un sens diamétralement opposé, témoin le cas d'une délirante paranoïde avec humeur hypomaniaque et riche syndrome hallucinatoire qui s'est transformée au cours de la Cyclocérinothérapie. Les hallucinations ont disparu, l'humeur est devenue plutôt dépressive et des préoccupations hypochondriaques presque délirantes sont apparues", le comportement étant cependant dans l'ensemble moins pénible". Lévi-Valensi et Porot pensent que "l'action de la Cyclosérine sur l'inhibition de certaines psychopathies est appréciable", et ne l'excluent pas chez les éthyliques ou les malades mentaux quand la médication est absolument indispensable. Ils prétendent en effet que les accidents secondaires ne surviennent qu'au bout d'un mois de traitement alors que les modifications favorables sur la tuberculose apparaissent au bout d'une semaine, ce qui permet en cas d'insuccès sur les lésions tuberculeuses dès les premières semaines, de supprimer la Cyclosérine avant l'apparition des accidents psychiques. D'autre part Vallade et Hugonencq signalent la rémission des crises convulsives chez des épileptiques sous cure de Cyclosérine.

C - FACTEURS PREDISPOSANTS AUX TROUBLES NEURO-PSYCHIQUES -

1) SEXE - L'unanimité ne semble pas encore faite sur une prédisposition possible dans l'un ou l'autre sexe. En I956 et au début de I957, le sexe féminin paraissait plus prédisposé. Pour Morvan les états d'excitation et de dépression sont plus fréquents chez les femmes. Pour Dumon la fréquence des troubles secondaires est deux fois plus grande chez les femmes. A la fin de I957, Poulet pense qu'il n'y a pas d'influence du sexe, puis Véran conclut au faible intérêt de cette question en notant cependant que quand le sexe a été précisé il s'agit toujours d'hommes, et il suggère à ce propos le rôle possible de l'alcoolisme plus fréquent chez les hommes. En I958, Naquet et Resende penchent pour la prévalence du sexe féminin (8 femmes pour 4 hommes). En I959 Vallade et Hugonencq rapportent l'opinion de Warnery selon laquelle les accidents précoces seraient plus fréquents chez les femmes (70 % des cas) et surtout lors des premières semaines et concluent d'après les statistiques d'ensemble à la dominance chez les femmes .

2) AGE - Il ne semble jouer aucun rôle (Guyotat et Routier - Lévi-Valensi et Porot, Naquet et Resende). Les enfants ne sont pas exclus (Nayrac et Beaussart), c'est ainsi que Breton, Taquet et coll. enregistrent chez IO enfants atteints de primo-infection tuberculeuse, toute une gamme de complications neuro-psychiques. Vallade et Hugonencq, contraitement à l'opinion de Jarniou concluent que l'âge n'est pas un facteur décisif.

3) ORIGINE ETHNIQUE - l'origine ethnique n'a été évoquée que par Lévi-Valensi et Porot qui concluent à l'impossibilité d'apprécier son rôle.

4) CURRICULUM VITAE et INFLUENCE DU MILIEU EN GENERAL - Le rôle de l'histoire du malade dans le déterminisme des troubles secondaires semble être invoqué de plus en plus. Déjà en I956 Guyotat et Routier notaient chez leurs malades une fréquence de troubles psychiques plus élevée que celle des statistiques françaises du moment, et remarquaient la grande proportion de sujets "socialement difficiles" séjournant au sanatorium de Ste-Foye l'Argentière,

pour beaucoup déjà maintes fois transplantés. Ils remarquaient en outre la corrélation fréquente, dans les états d'excitation ou d'euphorie, de conditions sociales et familiales défavorables, et l'existence d'un long passé en sanatorium. Ces auteurs concluaient que théoriquement, à l'appui de certaines observations, la Cyclosérine est plus toxique chez les individus à histoire sociale et familiale chargée que chez les individus au passé neurologique ou vésanique au sens classique du terme, et ils rappelaient la constatation analogue faite à propos de certains éthylismes à manifestations psychiques. Dans la pratique, ils préconisaient de prescrire avec une grande prudence la Cyclosérine aux malades à histoire personnelle chargée "à ces vieux habitués de sanatorium ayant déjà eu de nombreux traitements pour tuberculose pulmonaire, semblant de ce fait plus prédisposés à des réactions psychiques". A la fin de 1957 Lévi-Valensi et Porot posaient encore la question du rôle favorisant des dispositions caractérielles spéciales des "vieux briscards" de la maladie, souvent susceptibles et revendicateurs, ou encore de l'enthousiasme excessif chez certains, suscité par la mise en route de ce qui était alors une thérapeutique nouvelle. Récemment Benoît, chez 15 malades ayant présenté des troubles mentaux graves, note une biographie révélatrice : "Enfance difficile, mort d'un des parents, parfois des deux, tuberculose relativement grave, beaucoup de mutilés du poumon, difficultés antérieures à s'insérer dans un milieu social ou dans le métier, sensibilité accrue, hyperémotivité, pessimisme". Trillat relate une bouffée atypique de délire imaginatif à thème cosmogonique chez un jeune homme dont les antécédents révèlent d'une part une défection parentale précoce ayant entraîné une enfance malheureuse, et d'autre part un long passé sanatorial.

5) PASSE PATHOLOGIQUE -

a) Ancienneté, forme clinique et gravité de la tuberculose. En dehors de Ravina et Pestel qui en Novembre 1955 constataient la survenue des accidents secondaires chez des sujets atteints de bacillose grave, porteurs

de lésions excavées et présentant un très mauvais état général, tous les auteurs par la suite n'attribuent aux formes cliniques et à la gravité de la tuberculose pulmonaire aucun rôle dans la genèse des troubles secondaires. Pour Morère les incidents et les troubles sérieux s'observent chez des malades porteurs de lésions tuberculeuses assez importantes et déjà traitées par les autres drogues anti-bacillaires. Cette constatation est banale du fait que la Cyclosérine a été généralement une indication des tuberculoses pulmonaires chroniques résistant aux antibiotiques majeurs qui comprenaient forcément des formes au pronostic particulièrement sérieux. En Décembre 1957 Lévi-Valensi et Porot précisent le faible rôle des formes cliniques de la tuberculose et de son ancienneté. Naquet et Resende en Mars 1958 affirment qu'il n'y a aucun rapport entre les troubles neuro-psychiques et la forme anatomo-clinique de la tuberculose pulmonaire et ceci est l'opinion unanime. Si l'ancienneté de la tuberculose pulmonaire considérée du point de vue pulmonaire ne joue aucun rôle, elle intervient cependant pour Benoît par ses répercussions psychiques, "le malade se trouvant peu à peu envahi au cours q'une existence profondément troublée par une angoisse que la Cyclosérine extérioriserait".

b) <u>Passé psychopathique et épileptique</u> - Epstein en 1956 observe peu de réactions secondaires, sauf chez les psychopathes et les épileptiques. Un peu plus tard Ravina et Pestel prétendent que le plus souvent les troubles secondaires ont lieu chez des sujets a hérédité psychopathique ou comitiale. L'unique délire aigu noté par Sivrière est survenu chez un malade aux antécédents psychotiques. Pour Blanc la Cyclosérine n'agit que sur des personnes fragilisées, ainsi une bouffée délirante s'est déclarée chez une personnalité mystique hostile et revendicatrice, un épisode aigu du "type schizophrénique" s'est manifesté chez une malade qui avait présenté quatre ans plus tôt un épisode schizophrénique authentique..

Cet auteur pense que la "Cyclosérine peut par exaltation de personnalités par certains côtés déjà anormales, provoquer à faible dose des troubles mentaux" qui leur ont semblé toujours réversibles. Morvan pense que les anté-

cédents psychiques sont un terrain d'éclosion. Vallade et Voisin citent une bouffée délirante chez un jaloux constitutionnel. En Juin 1957 Lévi-Valensi et Molina sont plus nuancés, ils ne trouvent pas d'antécédents psychiques patents, mais à l'examen neuro-psychiatrique des anomalies peu extériorisées apparaissent fréquemment chez les malades qui ont eu des signes d'intolérance. Pour Porot et Léonardon un passé neuro-psychique chargé (antécédents délirants, crises convulsives antérieures au traitement) est déterminant.

En Décembre 1957 pour Lévi-Valensi et Porot les troubles, d'ailleurs très rares, "du type schizophrénique, catatonique ou paranoïde surviennent en général chez des prédisposés". Ils pensent avec Vallade, Lillick, Chatonnier et Simonin que les malades ayant mal toléré la Cyclosérine ont très fréquemment des antécédents neuro-psychiatriques. Naquet et Resende invoquent le rôle prédisposant des antécédents psychiatriques mais plus encore "la personnalité psychologique et les conditions de vie". Ainsi "la Cyclosérine exacerberait une labilité psychique pré-existante.

Au total, à quelques nuances près la grande majorité des auteurs accorde un rôle déterminant aux antécédents neurologiques et mentaux dans la genèse des troubles secondaires dus à la Cyclosérine. Telle n'est pas cependant l'opinion de Guyotat et Routier pour qui les antécédents neurologiques ou vésaniques ont un rôle moindre qu'on pourrait croire. Dans leur étude sur 20 malades de sanatorium, ces auteurs précisent qu'ils n'ont pas observé plus d'antécédents neurologiques ou psychiatriques caractérisés dans le groupe des malades ayant présenté des troubles que, dans le reste des sujets n'en ayant pas présenté. "Remarque intéressante et légitime" commentent Lévi-Valensi et Porot qui en effet n'ont pas trouvé chez d'autres auteurs mention d'une telle comparaison entre les antécédents des tuberculeux ayant ou non présenté des troubles à la suite de l'administration de Cyclosérine. Dumon pense comme Guyotat et Routier que les malades relevant à proprement parler de la pathologie psychiatrique ne sont pas plus prédisposés aux accidents que les autres. Pour Meyer enfin, les anté-

cédents neuro-psychiatriques personnels ou familiaux ne fournissent pas une explication à la survenue des troubles secondaires. Très récemment Trillat rapporte une bouffée délirante chez un sujet indemne de tout antécédent psychiatrique, mais qui présentait par ailleurs un curriculum vitae perturbé avec fond d'hyperémotivité.

6) ETHYLISME - L'influence de l'éthylisme sur l'apparition des troubles secondaires est toujours très discutée. Les uns croient à une prédisposition due aux antécédents alcooliques : Potoine , Lévi-Valensi et Molina, Audoye, Lelourd, Braillon, Bernou pour qui le fait qu'une crise convulsive soit apparue après l'absorption d'une boisson alcoolisée est démonstratif. Porot et Léonardon pour qui les antécédents prédisposants relèvent surtout de l'éthylisme. Lévi-Valensi et Porot citent sur I4 malades 6 cas possédant des antécédents éthyliques. Mais ces auteurs font des réserves et écrivent qu'il n'y a pas de corrélation nette avec l'éthylisme sauf dans 2 cas avec myoclonies, l'intoxication alcoolique n'en demeurant pas moins un des facteurs prédisposants. D'autres auteurs se sont bornés à remarquer certaines corrélations : Chatonnier sur 76 malades note 3 crises convulsives dont une chez un éthylique, Morère sur 47 malades cite une polynévrite typique des membres inférieurs chez un alcoolique sevré et attribue l'étiologie de ces troubles à une addition de l'effet toxique de la drogue à une atteinte latente. Simonin rapporte sur 34 malades, 2 délires aigus chez des éthyliques. Vallade et Hugonencq publient des statistiques : sur I83 accidents psychiatriques, 3 délires aigus dont 2 chez des éthyliques ; sur 69 accidents neurologiques : 1 polynévrite chez un alcoolique. Ces auteurs remarquent que de toute façon l'élimination des éthyliques du traitement par la Cyclosérine n'a pas suffi à éviter les manifestations d'intolérance nerveuse. Benoît ne trouve aucun alcoolique dans le groupe des malades ayant présenté des grands syndromes mentaux secondaires. Enfin, quelques uns nient toute action de l'alcool dans la production de ces troubles : Dastugue, Poulet, Véran, Warnery.

Déjà en Avril 1957 Guyotat et Routier pensaient qu'il n'y a pas de corrélation nette avec l'éthylisme sauf en ce qui concerne les myoclonies, puisque 2 de leurs malades qui en avaient présenté étaient des alcooliques. Mais sur 20 malades ayant présenté des troubles secondaires, s'il y avait 5 éthyliques, on en dénombrait 6 parmi les 31 ayant bien supporté le traitement. Ils n'en conseillaient pas moins la prudence à l'égard des alcooliques qui leur semblaient prédisposés aux manifestations convulsives et jugeaient la prescription de Phénobarbital indispensable. Vallade et Hugonencq enfin rapportent 2 cas intéressants où la Cyclosérine a provoqué une réaction de dégoût de l'alcool chez des malades intempérants.

7) AUTRES INTOXICATIONS - On sait fort peu de choses de l'action éventuelle d'autres toxiques que l'alcool sur le déclenchement des troubles secondaires. Seuls Lévi-Valensi et Porot rapportent dans leurs observations 1 cas de cannabisme, 1 cas de caféisme, 1 cas de diabète, et 1 cas d'intoxication par la Quinacrine.

8) CARACTERE DU MALADE - L'hyperémotivité souvent acquise au cours d'une existence traumatisante a été fréquemment observée par Benoît, et une fois par Trillat, qui note en outre chez le même malade :"de la timidité et une expérience vécue de peur et de fuite". Dumon pense que la variété des troubles neuro-psychiatriques dépend du profil psychologique des malades sans que la personnalité soit pour autant pathologique.

9) ROLE DE L'AMBIANCE ET DE LA SUGGESTION AU MOMENT DU TRAITEMENT - En 1957 Guyotat et Routier remarquaient qu'en dehors d'un passé très perturbé, beaucoup de malades qui présentaient des troubles secondaires extériorisaient un état psychologique particulier dans lequel un désespoir de mort en sursis et une attente angoissée de l'irréparable réalisaient un véritable "syndrome de la 25ème heure".. D'autre part, ces auteurs pensaient que la suggestibilité avait joué parfois un rôle, car certains malades qui avaient reçu des placébos de Cyclosérine avaient présenté des troubles neuro-psychiatriques secondaires. Benoît,

en Janvier 1959 constate l'ambiance de surexcitation dans laquelle prennent leur médicament ces malades se sachant, pour la plupart, gravement atteints, éminemment suggestibles et tendant à mettre tout espoir en une drogue miracle, surexcitation pouvant aboutir à une véritable hystérie collective où s'extériorisent les troubles que nous avons décrits.

D - LA CYCLOSERINOTHERAPIE CHEZ LES PSYCHOPATHES -

A notre connaissance il n'existe qu'une expérience de traitement par la Cyclosérine de malades mentaux tuberculeux, celle de Guyotat et Routier dont nous avons parlé au chapitre des "éléments favorables du bilan des effets secondaires" (voir p. 29). Ces auteurs avaient en Avril 1957 prescrit la Cyclosérine à des malades de service ouvert qui présentaient des séquelles radiologiques et cliniques de tuberculose pulmonaire. Parmi ces malades, qui comprenaient des schizophrènes et des délirants, on avait enregistré 2 cas de somnolence mais par contre 5 améliorations : d'une part chez 2 hypochondriaques anxieux, d'autre part dans 2 névroses d'échec où l'anxiété avait disparu, et enfin chez une délirante paranoïde avec humeur hypomaniaque et riche syndrome hallucinatoire qui avait vu ses hallucinations disparaître et son humeur se calmer, et dont l'état, malgré l'apparition de préoccupations hypochondriaques presque délirantes, était au total moins pénible. Ces auteurs concluent que, sous l'action de la Cyclosérine le syndrome psychique peut se transformer en une forme différente de trouble mental. De toute manière l'affection psychiatrique d'aucun de ces malades n'avait été aggravée par le traitement. Vallade et Hugonencq de leur côté administrant en Janvier 1959 de la Cyclosérine à une mélancolique indemne de toute affection microbienne à raison de 1g par 24 heures, ont enregistré un épisode légèrement hypomaniaque pendant 48 heures suivi d'un retour à l'état dépressif.

E - ESSAIS D'INTERPRETATION DU MECANISME DE L'INTOLERANCE -

La plupart des auteurs ont soulevé le problème du mécanisme par lequel la Cyclosérine provoque des troubles. Des actions toxiques et allergiques

ont été surtout discutées, mais actuellement aucune explication satisfaisante n'a été donnée.

1) ACTION TOXIQUE DIRECTE - Guyotat et Routier pensaient en 1957 qu'il existe certainement une action toxique directe du type épileptogène, ainsi que le mondre l'E.E.G. et que l'effet toxique est proportionnel à la dose utilisée car si la dose diminue, les troubles secondaires s'estompent. Porot et Léonardon pensaient que la Cyclosérine avait une action directe sur les centres nerveux et pouvait entraîner une encéphalopathie toxique dont les convulsions graves seraient une des manifestations les plus évidentes. L'origine toxique semble l'hypothèse la plus logique à Lévi-Valensi et Porot, bien que ces auteurs envisagent la possibilité d'une lyse brutale des bacilles de Koch et un mécanisme allergique. Pour eux ces troubles ont une allure toxique et sont analogues à ceux que provoquent des produits aussi différents que l'Isoniazide, la cortisone, la quinacrine, l'alcool etc... et ils évoquent les arguments de Lillick et coll., pour qui, passée une certaine dose les troubles sont d'autant plus marqués que la posologie de la Cyclosérine est plus élevée. Avec 0,50 g. par jour il n'y aurait pas de troubles neuro-psychiques, avec 1 g. par jour on noterait 3 % de troubles, au-dessus de 1,50 g. 7 % de troubles dans lesquels domine une somnolence intense. Ainsi, pour ces auteurs, le taux de la Cyclosérinémie revêt une grande importance. Pourtant Naquet et Resende affirment que les troubles psychiques et les modifications électroencéphalographiques ne semblent avoir aucun rapport avec la Cyclosérinémie, pas plus d'ailleurs qu'avec les doses de Cyclosérine absorbées. Pour Welch, cette action se traduirait, lorsqu'il existe des petits signes d'intolérance, par une hyperalbuminorachie isolée, fait vérifié par Poulet dans un cas où la céphalée dominait. Coari en Août 1958 admet une action toxique directe sur le système nerveux facilitée par un terrain biologique particulier. Coletsos tire argument du fait que la Cyclosérinémie est chez l'homme, supérieure à celle de l'animal chez lequel on ne rencontre pas d'intolérance. Ravina et Pestel et Kreiss notent chez les animaux de labo

ratoire la tolérance paradoxale du médicament et son inefficacité sur la tuberculose. Il y aurait donc chez l'homme un processus particulier et une action toxique indirecte a été présumée.

2) ACTION TOXIQUE INDIRECTE - Pour Poulet, les accidents tardifs relèveraient de l'accumulation de la Cyclosérine ou de ses métabolites, en effet cette drogue possède cliniquement par rapport à l'Isoniazide et à la Streptomycine une action moins rapide au début, plus prolongée ensuite, témoin d'une élimination lente. Pour Dastugues également, toute la Cyclosérine absorbée n'est pas excrétée (60 à 70 % pour 250 mg par jour et 43 à 52 % pour 750 mg pro die à raison de 250 mg toutes les 8 heures) ce qui implique un stockage ou une transformation en produit résiduel qui pourrait recéler l'élément toxique. Pour Morocutti la Cyclosérine provoque chez l'homme une augmentation des phosphatases alcalines et une diminution des phosphatases acides, ce qui permet d'admettre que cette médication n'agit pas directement sur le système nerveux, mais au moyen d'un produit intermédiaire du métabolisme. L'action de ce produit se ferait sentir au niveau des synapses interneuroniques et rappellerait beaucoup celle de la physostigmine, de l'acétylcholine et surtout du di-isopropylfluorophosphate.

3) LYSE DIRECTE DES BACILLES DE KOCH - Kreiss en Novembre 1956, constatant des améliorations radiologiques notables au bout de 15 jours, rapproche ce phénomène d'une crise immunobiologique que provoquerait la Cyclosérine par lyse directe des bacilles de Koch. Et certains accidents de la Cyclosérine pourraient être dus à cette lyse plus qu'à une action toxique puisqu'ils ne s'observent guère que pendant le premier mois du traitement. L'auteur évoque l'analogie avec les phénomènes décrits en France par Reilly lors du traitement de la fièvre typhoïde par le Chloramphénicol. Lévi-Valensi et Porot proposent aussi la possibilité d'une lyse brutale des bacilles de Koch, la cuti-réaction étant très positive à ce moment, qui entraînerait une libération massive de toxine tuberculeuse. Mais contre cette hypothèse, les auteurs relatent l'éclosion d'accidents neuro-psychiques chez des malades de Lillick atteints d'une infection non-tuberculeuse trai-

tée par la Cyclosérine, chez des malades atteints de maladie vénérienne traités sans efficatité d'ailleurs par Marmell et Prégot et chez des malades de Hérold, Boand et Kamp. Lévi-Valensi et Porot n'excluent pas la possibilité d'une libération de toxines non tuberculeuses qui reste cependant à démontrer.

4) ACTION ALLERGIQUE - Pour Porot et Léonardon, en Juin 1957, la Cyclosérine a sans doute aussi un rôle allergique selon les modalités décrites par Poursines et l'école marseillaise, et cette action serait pour le moins favorisée par une sensibilisation ou une fragilité neuro-psychique pré-existante. Quelques mois plus tard Lévi-Valensi et Porot revenant sur cette explication constatent que les troubles n'apparaissent jamais avant un délai minimum de 12 jours, temps nécessaire pour que se constitue "l'aptitude hyperergique". Ainsi le déclenchement retardé des troubles graves ne serait peut-être pas à mettre sur le seul compte d'une accumulation du toxique comme le pensaient notamment Dastugues et Poulet, ce dernier auteur se ralliant cependant à une hypothèse allergique en ce qui concerne les accidents précoces.

5) AUTRES MECANISMES - Pour la compréhension du problème, il est intéressant de noter les observation de Pestel et Chambon, citées par Vallade et Hugonencq. Ces auteurs étudiant l'action de la Cyclosérine dans la lèpre, signalent des manifestations réactionnelles importantes du type inflammatoire au niveau des lésions cutanées, une aggravation des lésions nerveuses latentes et des troubles nerveux surajoutés (céphalées, insomnie). Pour ces auteurs, l'embryologie explique le parallélisme et l'identité de ces réactions et l'heureux effet des médicaments anti-inflammatoires confirme la nature de ces accidents, ouvrant ainsi peut-être la voie à une thérapeutique des troubles ici étudiés.

D'autre part, l'autopsie d'un cas mortel après syndrome confusionnel de Coari a révélé une grave atteinte hépatique à type de nécrose aigüe ainsi que des lésions cérébrales.

De toute façon la Cyclosérine semble un facteur révélateur. Pour Ravina et Pestel, elle semble potentialiser un état antérieur ou agir comme un facteur révélateur. Pour Blanc, la Cyclosérine agirait comme révélateur de

personnalités anormales et pourrait peut-être trouver un emploi en psycho-pathologie. Pour Poulet la Cyclosérine ne crée pas de troubles, elle extériorise des signes latents. Pour Blanc elle révèle une angoisse latente. Trillat se demande s'il s'agit de psychose expérimentale ou de psychose endogène plus ou moins larvée ou latente mais révélée par l'action de la drogue.

Comme nous l'avons dit précédemment l'électroencéphalogramme n'apporte actuellement aucun élément dans la compréhension du mécanisme des intolérances de la Cyclosérine. Vallade et Hugonencq pensent toutefois que le ralentissement du tracé fréquemment observé, mettrait en évidence l'action neurotrope de la drogue en particulier sur les formations réticulées.

III - DEDUCTIONS PRATIQUES -

A - CONTRE-INDICATIONS DE LA CYCLOSERINE - L'unanimité des auteurs est loin d'être faite. Les avis oscillent entre la contre-indication absolue, les contre-indications relatives et l'absence de contre-indications.

1) Une contre-indication absolue a été prononcée quand il existe :

Des antécédents psychiatriques (Lévi-Valensi et Molina, Véran, Lévi-Valensi et Porot, Benoît)

Des antécédents neurologiques et en particulier comitiaux (Lévi-Valensi et Molina, Véran)

Une psychopathie fruste ou avérée (Ravina et Pestel)

Une comitialité fruste ou évidente (Ravina et Pestel, Oury)

Un éthylisme notoire (Lévi-Valensi et Molina)

Une "biographie traumatisante avec hyperémotivité et insertion sociale mauvaise" (Benoît)

2) Des contre-indications relatives ont été préconisées en présence :

a) d'antécédents psychiatriques. Pour Oury : "Des antécédents personnels et même familiaux de névrose où de psychose doivent inciter à la plus grande prudence". Pour Porot et Léonardon : "Il semble indispensable avant le traitement d'étudier les antécédents neuro-psychiatriques, et de refuser un tel traitement à tous les sujets suspects à moins qu'il ne soit indispensable". Pour Lévi-Valensi et

Porot : "Il faut éliminer les tuberculeux à passé psychiatrique, si la Cyclosérine n'est pas absolument indispensable".

b) d'antécédents comitiaux. Pour Ravina et Pestel : "Il est préférable de s'abstenir de la Cyclosérine à doses élevées chez les psychopathes ou les sujets ayant eu des accidents d'allure comitiale". Porot et Léonardon sont du même avis.

c) d'antécédents éthyliques. Pour Lévi-Valensi et Porot, on doit éliminer les tuberculeux à passé éthylique, si la Cyclosérine n'est pas absolument indispensable.

d) de troubles mentaux concomitants. Pour Dumon : "Il convient d'éviter la Cyclosérine chez les malades dont le comportement psychique n'est pas tout à fait normal, bien que les malades relevant à proprement parler de la pathologie mentale ne soient pas plus prédisposés aux accidents que les autres". (Cité par Guyotat et Routier). Porot et Léonardon partagent la même opinion.

e) d'une comitialité. (Porot et Léonardon)

f) d'un éthylisme chronique. Pour Guyotat et Routier : "Prudence chez les éthyliques qui semblent prédisposés aux crises convulsives, pour eux aussi le Gardénal semble être indispensable".

g) de troubles graves du caractère. Pour Blanc : "La constatation de troubles du caractère assez graves, semble une contre-indication relative du traitement par la Cyclosérine, dans la mesure où il n'y a pas urgence absolue d'un tel médicament". Pour Oury : "Une instabilité caractérielle doit inciter à la plus grande prudence".

3) L'absence de contre-indications est pronée par certains :

I°) En présence d'antécédents psychiatriques et comitiaux. L'opinion de Guyotat et Routier est "qu'au point de vue pratique, les troubles psychiques ou comitiaux dans les antécédents ne sont pas une contre-indication à la Cyclosérine. Par prudence il convient de donner un traitement anti-comitial associé suffisant".

2°) En présence d'épileptiques. Benoît estime qu'il n'y a, semble-t-il, aucun danger à mettre un comitial, même confirmé à la Cyclosérine, si on prend des précautions(Anti-épileptiques à fortes doses). A ces conditions on n'enregistre que les simples céphalées du début du traitement.

3°) En présence d'éthyliques. (Dastugues, Poulet, Véran et Warnery).

Ces positions respectives sont consignées dans le tableau suivant :

	C.I.absolues	C.I.relatives	Abs.de C.I.
Antécédents psychiatriques	Ravina & Pestel,Lévi Valensi & Molina,Véran Benoît.	Ravina & Pestel Oury, Porot & Léonardon,Lévi-Valensi et Porot.	Guyotat & Routier
Antécédents comitiaux	Lévi-Valensi & Molina, Véran .	Ravina & Pestel, Porot & Léonardon	Guyotat & Routier
Antécédents éthyliques		Lévi-Valensi & Porot	
Psychopathies	Ravina & Pestel.	Dumon, Porot & Léonardon	
Comitialité	Ravina & Pestel, Oury	Porot & Léonardon	Benoît
Ethylisme	Lévi-Valensi & Molina	Guyotat & Routier	Dastugue,Poulet Véran, Warnery
Troubles caract. graves		Blanc, Oury	
Causes sociales	Benoît		

B - INDICATIONS DE LA CYCLOSERINE -

Il résulte de l'exposé des contre-indications que l'unanimité des avis n'existe pour aucune des catégories de malades considérées.Et si l'on s'accorde à émettre des contre-indications mentales, c'ést avec beaucoup de nuances, car en effet, à part quelques expériences faites par Guyotat et

Routier cette étude n'a pratiquement pas été abordée. En définitive, aucun chiffre significatif n'a été publié qui permette d'exclure du traitement de façon absolue telle ou telle catégorie de malades, d'autant que les progrès réalisés, aussi bien dans le maniement de la Cyclosérine conjointement aux autres antibiotiques anti-bacillaires, que dans le traitement préventif et curatif des troubles secondaires,et dans la purification chimique du produit permettent désormais d'éviter de plus en plus ces accidents. Toutes les réserves faites demeurent évidemment valables tant que la Cyclosérine n'est pas absolument indispensable.

Ainsi, les indications de la Cyclosérine semblent devoir dépendre essentiellement des problèmes posés par le poumon et l'état général des malades et les contre- indications s'effacer les unes après les autres dans la mesure où le médicament devient plus impérieux.

Un tracé électroencéphalographique préalable, considéré longtemps comme une précaution utile ne présente plus semble-t-il actuellement d'intérêt.

C - PRINCIPES DIRECTEURS DU TRAITEMENT MEDICAMENTEUX -

On doit commencer toujours par une dose progressive par paliers successifs. Les 2 premiers jours, on donnera une capsule à 250 mg, les 2 jours suivants : 2 capsules, les 2 jours suivants : 3 capsules et ainsi de suite jusqu'à une dose totale journalière de I g (en 4 prises) ou I,50 g (en 6 prises selon le poids du sujet). Adjoindre en même temps du Phénobarbital dès la première prise, à raison soit de 0,05 g pendant les 2 premiers jours, puis 0,IO g ensuite et ceci pendant tout le traitement, soit 0,IO g d'emblée. De plus en plus il semble que laChlorpromazine d'emblée avec ou sans Gardénal a des adeptes. Ainsi on pourra donner d'abord 25 mg pendant les 2 premiers jours puis 50 mg pendant la durée du traitement. Nous verrons plus loin l'action du Largactil employé curativement dans les troubles secondaires, mais retiendrons tout l'intérêt de son action préventive qui semble réellement plus efficace que celle du Phéno-

barbital. Il semble que l'administration de la Cyclosérine sous forme d'aérosols préconisée par Dumon et Tarenger n'a pas été retenue.

En cas d'intolérance la règle générale est : 1°) si les troubles sont bénins de diminuer les doses de Cyclosérine et d'augmenter les doses de phénobarbital ou de chlorpromazine afin de reprendre progressivement quelques jours après et à mesure que les signes s'amendent la posologie antérieure de Cyclosérine.
2°) si les troubles persistent, il est classique d'arrêter le traitement, ce qui entraîne pratiquement toujours la régression des troubles, après quoi la reprise prudente de la Cyclosérine pourra être faite. 3°) enfin en cas de troubles graves d'apparition brutale, on doit stopper immédiatement la drogue et forcer les doses de Gardénal ou de Largactil.

Comme nous l'avons vu au chapitre des "traitements pratiqués en général" les autres antibiotiques antibacillaires pourront être donnés conjointement. L'isoniazide en particulier, avec lequel une potentialisation réciproque existe, en même temps que diminuerait le risque de résistance. Aucune incompatibilité avec la Streptomycine, l'isoniazide et le P.A.S. n'a été observée.

D - TRAITEMENT PSYCHOTHERAPIQUE ET SURVEILLANCE DE L'AMBIANCE -

A la lumière des observations de Guyotat et Routier et de Benoît, on veillera à transformer l'ambiance générale si besoin est, afin d'entretenir avec chaque malade un contact psychothérapique tendant à le rassurer et à démystifier parfois ses croyances.

E - TRAITEMENT DES TROUBLES SECONDAIRES -

Dès l'apparition de manifestations d'intolérance, qu'elles soient nerveuses ou psychiques, tous les auteurs ont préconisé la diminution d'abord, puis en cas d'échec l'arrêt de la Cyclosérine. Ces mesures ont entraîné en général la diminution puis la disparition des incidents. En Décembre 1957 Lévi-Valensi et Porot écrivaient qu'il n'existe pas de médication ayant une action curative évidente. D'après ces auteurs, les barbituriques préventifs, systématiquement pratiqués par beaucoup et par eux-mêmes (0,10 g de phénobarbital-retard)

ont une action anti-convulsivante réelle, mais n'ont sans doute pas une action aussi certaine sur les autres troubles neurologiques ou psychiatriques. La Chlorpromazine a par contre une action heureuse (Morère et Et. Bernard). Vallade et Voisin, dans un cas de bouffée délirante polymorphe ont utilisé un tranquillisant dérivé du chlorbenzhydryl (3 comprimés par 24 heures), conjointement à une potion au bromure et au Chloral. Dans un cas de dédoublement de la personnalité, ces auteurs employant le Gardénal associé au Phénergan ont vu les signes rétrocéder en quelques heures. Lévi-Valensi et Porot citent les heureux effets des anti-inflammatoires dans le traitement des manifestations d'intolérance de la Cyclosérine dans la lèpre, ce qui confirmerait la nature inflammatoire de ces accidents et "ouvrirait peut-être la porte à une thérapeutique des accidents" ici étudiés.

Pour Benoît qui n'écarte pas dans certains cas une étiologie hypoglycémique il convient de modifier l'horaire des prises afin que le malade ne soit jamais à jeun lorsque la Cyclosérinémie est au maximum. En cas d'accident moteur, il préconise d'augmenter les doses de Gardénal jusqu'à 0,20 g et au-delà même et de diminuer les quantités de Cyclosérine. En cas de troubles thymiques, il donne des doses faibles de Largactil dans les troubles légers, et une posologie forte (jusqu'à 500 mg) si les troubles sont tels que l'excitation rend impossible la vie collective, estimant inutile dans ces cas de diminuer la Cyclosérine. Dans 6 cas sur 89 malades traités, l'excitation a ainssi disparu en quelques jours. En présence de troubles de la mémoire, il conseille la psychothérapie. Dans tous les cas, Benoît estime nécessaire de rassurer les malades et au moindre signe d'anxiété de leur octroyer en quelque sorte un privilège psychothérapique visant à dissoudre l'angoisse du patient.

Lévi-Valensi et Porot rapportent enfin l'efficacité de l'hibernation artificielle et de la déconnection par les neuroplégiques et cocktails lytiques lors d'épisodes convulsifs graves et aigus laissant soupçonner une encéphalopathie massive toxique ou toxi-allergique.

EXPOSE DE QUATORZE OBSERVATIONS DE MALADES MENTAUX ATTEINTS DE TUBERCULOSE PULMONAIRE TRAITES PAR LA CYCLOSERINE

Nous exposerons successivement les observations de I4 malades mentaux (4 femmes et IO hommes internés dans le pavillon sanatorial de l'hôpital psychiatrique de Clermont-de-l'Oise) que nous avons traités par la Cyclosérine pendant une durée variable entre Octobre I957 et Janvier I959.

OBSERVATION N° 1 -

B ... Marcelle 50 ans -

DIAGNOSTIC PSYCHIATRIQUE - En I944 - Psychose hallucinatoire chronique avec hallucinations auditives actives, troubles psychosensoriels divers, hallucinations motrices verbales, idées vagues d'influence physique et psychique, idées de persécution peu systématisées, évolution déjà ancienne. Déjà internée en I942.

ETAT MENTAL AVANT CYCLOSERINE - Alternance de périodes de quelques jours à quelques mois tantôt d'agitation, tantôt de dépression entrecoupées de rémissions. Fond délirant permanent à thème d'influence avec hallucinations auditives.

TUBERCULOSE AVANT CYCLOSERINE - Début en I953.

Diagnostic : à droite, nodules disséminés;à gauche infiltrat et grosse cavité sous-claviculaire.

INDICATIONS de la CYLCOSERINE - Après traitement antibiotique triple, persistance d'un évidement du sommet gauche et nodules disséminés dans le poumon droit. Abacillaire depuis Octobre I956.

MODALITES du TRAITEMENT -

Avant le traitement : Streptomycine : 2 g par semaine

P.A.S. en I.V. : I flacon de 500 ml *

Cyclosérine : 3 capsules à 250 mg par jour, du 4 Février I958 au I9 Avril I958, soit pendant 2 mois I/2. L'arrêt a été motivé par l'importance des troubles psychiques secondaires.

Pendant le traitement - Largactil : 9 comprimés à 25 mg jusqu'au 22 Avril I958

Streptomycine : 2 g par semaine

P.A.S. en I.V. : 1 flacon de 500 ml jusqu'au I7 Mai I958

"B.P.A.S." : 20 comprimés depuis le I8 Mai I958

"Mycobactyl" : I2 comprimés

Après le traitement - Streptomycine : 2 g par semaine jusqu'en Janvier I959

"B.P.A.S." : 20 comprimés jusqu'en Janvier I959

"Mycobactyl" : I2 comprimés jusqu'en Janvier I959

E.E.G.

Avant le traitement - Le 27 Janvier I958 - Rythme de base I0 c/s normal, symétrique, réagissant bien à l'ouverture des yeux, théta de 5 à 6 c/s assez nombreux, peu amples, temporaux, à léger maximum droit quelquefois en bouffées. Hyperpnée et S.L.I. ne modifient pas le tracé. Tracé sensiblement normal. Un tracé n'a pu être fait pendant le traitement.

ETAT NEURO-PSYCHIQUE -

Pendant Cyclosérine - Le début du traitement a coïncidé avec une phase d'apragmatisme avec indifférence et ralentissement psycho-moteur qui s'est peu à peu modifié en un tableau net après un mois, caractérisé par de l'agitation avec subconfusion, de l'anorexie, des tendances impulsives dont la malade a conscience. Ces derniers troubles se sont amendés en quelques jours. Après 2 mois I/2 :

* Quand le temps n'est pas précisé, il s'agit de doses par 24 heures.

phase autistique avec autoagressivité (auto-mutilation) et opposition, ayant motivé l'arrêt de la Cyclosérine le 29 Avril I958.

Après Cyclosérine - Persistance des signes qui évoluent en une semaine environ vers une phase dépressive avec anorexie, auto-accusation, désespoir. 25 jours après arrêt : idées délirantes hypochondriaques avec hétéro-agressivité et gâtisme. Le 2 Juillet I958, soit 63 jours après l'arrêt du traitement : disparition des signes et comportement normal pendant 4 mois. Le 5 Novembre I958, soit I89 jours après l'arrêt du traitement, reprise d'un délire hypochondriaque actif.

TUBERCULOSE APRES CYCLOSERINE -

Bacilloscopie : reste négative.

Radiographie : aucune amélioration.

Etat général : inchangé - gain de 1 kg.

En résumé - Après un mois de traitement, excitation psycho-motrice sur un fond d'autisme. Après 2 mois I/2 retour à l'autisme avec auto-agressivité et opposition ayant motivé l'arrêt de la Cyclosérine. Le traitement semble avoir modifié l'humeur sans modifier l'alternance des phases d'introversion et d'extraversion. Absence de tracé E.E.G. valable. Peu de résultats sur la bacillose.

OBSERVATION N° 2 -

N ... Elise 34 ans -

DIAGNOSTIC PSYCHIATRIQUE - En I94I - Débilité mentale avec troubles du caractère et impulsivité.

ETAT MENTAL AVANT CYCLOSERINE - Soliloquie, apragmatisme, indifférence, généralement calme.

TUBERCULOSE AVANT CYCLOSERINE - Début en Juin I947

Diagnostic : Lésion ulcéro-nodulaire des 2 poumons. Bacilloscopie positive.

INDICATIONS de la CYCLOSERINE - Aggravation sous antibiotiques avec résistance totale à l'Isoniazide - A gauche, micro et macronodules disséminés. A droite, une grosse caverne sous-claviculaire externe entourée d'opacité dans la moitié supérieure. Bacilloscopie constamment positive depuis I947.

MODALITES du TRAITEMENT -

Avant le traitement : Streptomycine : 2 g par semaine
"B.P.A.S." : 20 comprimés
"Pasiniazide" : 6 comprimés

Cyclosérine : 3 capsules à 250 mg par jour du 29 Octobre I957 au 7 Janvier I958, puis 2 capsules jusqu'au 4 Novembre I958. Une durée de traitement assez longue sans grand résultat a motivé l'arrêt de la Cyclosérine.

Pendant le traitement : Gardénal : 0,30 g jusqu'au 4 Novembre I958
Streptomycine : 2 g par semaine
"B.P.A.S." : 20 comprimés
"Pasiniazide" : 6 comprimés jusqu'au 1er Novembre I957

Après le traitement : Streptomycine : 2 g par semaine jusqu'en Janvier I959

"B.P.A.S." : 20 comprimés " " "

Gardénal : 0,IO g " " "

E.E.G.

Avant le traitement - Le IO Octobre I957 - Rythme de IO à I2 c/s, peu fourni, intriqué d'ondre rapides. La réaction d'arrêt existe. Assez nombreuses ondes théta et ondes pointues en bouffées paroxystiques généralisées à prédominance temporale et à maximum gauche inconstant. Hyperpnée et S.L.I. ne modifient pas le tracé. Tracé altéré présentant des accidents d'aspect aigu et paroxystique suspects d'épilepsie.

Pendant le traitement - Le 24 Décembre I957 - Rythme de base IO c/s, moins fourni encore que sur le tracé précédent intriqué d'ondes rapides et de nombreuses ondes théta de 5 à 7 c/s. Comme sur le tracé précédent assez nombreuses ondes pointues en bouffées bi-temporales à maximum gauche. Hyperpnée et S.L.I. ne modifient pas le tracé. Rythme de fond un peu plus perturbé que sur le tracé précédent du fait de la plus grande abondance des théta. Les accidents paroxystiques bitemporaux sont identiques.

Après le traitement - Le 27 Janvier I958 - Rythme de base de IO c/s, intriqué de rythmes rapides. Théta moins abondant que sur le tracé précédent. Les bouffées d'ondes pointues bi-temporales à maximum gauche sont moins nombreuses. Hyperpnée et S.L.I. ne modifient pas le tracé. Amélioration par rapport aux 2 tracés précédents. Les accidents paroxystiques sont moins nombreux

Le 27 Novembre I958 - Rythme de base IO c/s peu ample intriqué de rythmes rapides. La réaction d'arrêt existe. Théta peu abondant

Il persiste des bouffées paroxystiques bitemporales d'ondes pointues. Hyperpnée et S.L.I. ne modifient pas le tracé. Tracé semblable au précédent qui était amélioré par rapport aux premiers enregistrements. Il existe des accidents paroxystiques bitemporaux justifiant la poursuite du traitement par barbituriques.

ETAT NEURO-PSYCHIQUE -

Pendant Cyclosérine - Alternance inchangée des épisodes d'agitation. Le 5 Mai I958, soit I88 jours après le début : agressivité avec menaces, épisodes confusionnels intermittents. Le 6 Août I958, soit 28I jours après le début : retour à l'état antérieur qui se maintient jusqu'au I3 Octobre I958. 349 jours après le début : agitation avec incohérence verbale. Cyclosérine arrêtée le 4 Novembre I958, soit 1 an après le début du traitement.

Après Cyclosérine - L'état antérieur au traitement se rétablit rapidement.

TUBERCULOSE APRES CYCLOSERINE -

Bacilloscopie : négativée le 20 Novembre I957

Radiographie : aucun changement

Etat général : satisfaisant. Prise de 3 kg (de 75 à 78 kg)

En résumé - Action sur l'humeur : agitation, menaces. Rétrocession dès l'arrêt de la Cyclosérine. Aggravation du tracé E.E.G. pendant le traitement par l'augmentation du théta et la persistance des ondes pointues, puis amélioration des tracés suivants par diminution de ces éléments.

Passage à la chronicité de la tuberculose avec négativation de la bacilloscopie.

OBSERVATION N° 3 -

P ... 44 ans -

DIAGNOSTIC PSYCHIATRIQUE - En Avril I945 - Délire érotomaniaque évoluant depuis plusieurs années avec paroxysme récent, anxiété, troubles du comportement. Déboires conjugaux et difficultés professionnelles. Etat général médiocre. Insomnie, asthénie physique et psychique.

ETAT MENTAL AVANT CYCLOSERINE - Le délire s'amende d'Août I956 à Février I957. Habituellement calme et sociable mais conserve et cache ses idées érotomaniaques.

TUBERCULOSE AVANT CYCLOSERINE - Début en I947. En I952 pneumothorax droit et antibiotiques dans plusieurs sanatoria.

Diagnostic : En Septembre I953, opacité rétractile non homogène du lobe supérieur droit. A gauche, discrets et rares macronodules. Amélioration jusqu'en I956. Aggravation en Décembre I956, cavité au tiers moyen droit qui ne cesse de croître.

INDICATIONS de la CYCLOSERINE - Aggravation continue et bilatéralisation malgré les 3 antibiotiques. Bacilloscopie positive.

MODALITES DU TRAITEMENT -

Avant le traitement - Largactil : 6 comprimés à 25 mg depuis le I2 Mars I957 jusqu'au I7 Mai I957.

Streptomycine : 2 g par semaine

P.A.S. en I.V. : I flacon de 500 ml

Isoniazide : 6 comprimés

Cyclosérine - 3 capsules à 250 mg par jour du I8 Mai I957 au I9 Avril I958 soit pendant II mois. L'arrêt a été motivépar la guérison des lésions pulmonaires.

Pendant le traitement -

Largactil	: 6 comprimés à 25 mg du 4 Septembre I957 au 3 Mars I958, soit 6 mois.
Gardénal	: 0,20 g jusqu'au 3 Septembre I957 soit 3 mois I/2 0,I5 g depuis le 4 Mars I958 soit I mois I/2
P.A.S. en I.V.	: I flacon jusqu'au I2 Juin I957 I flacon du 24 Juin I957 au I7 Juillet I957
A.C.T.H.	: IO mg dans chaque flacon de P.A.S. I.V. jusqu'au IO Juin I957
"B.P.A.S."	: 20 comprimés du I4 Juin I957 au I5 Août I957
Isoniazide	: 6 comprimés
"Diatox"	: 4 comprimés à partir du I9 Juillet I957

Après le traitement -

Isoniazide	: 6 comprimés jusqu'en Janvier I959
"Diatox"	: 4 comprimés jusqu'au I8 Juin I958

E.E.G.

Avant le traitement - Le 20 Février I957 - Rythme de base de IO c/s. Bonne réaction d'arrêt. Quelques ondes théta aigues bitemporales isolées. Hyperpnée et S.L.I. ne modifient pas le tracé. Tracé normal.

Un tracé n'a pu être fait pendant le traitement.

ETAT NEURO-PSYCHIQUE -

Pendant Cyclosérine - Le Ier Août I957, soit 45 jours après le début : tentative de fugue sans prémices. Anxiété, anorexie et mutisme qui vont en s'aggravant.

Le 3 Septembre I957 soit 77 jours après le début : arrêt du Gardénal et reprise du Largactil et état stationnaire jusqu'au IO Octobre.

Le I5 Octobre I957 état psychique très amélioré et reprise de poids.

Le 3 Mars I958, soit 290 jours après le début : arrêt du Largactil, reprise du Gardénal et état satisfaisant jusqu'à l'arrêt de la Cyclosérine le I9 Avril I958, soit après II mois de traitement.

Après Cyclosérine - Le 27 Avril I958, soit 8 jours après l'arrêt du traitement lipothymie.

Le 29 Avril I958, soit IO jours après l'arrêt du traitement : insomnie, oppression.

Le 4 Mai I958, soit I5 jours après l'arrêt du traitement : récrimination, indocilité, mais amélioration en quelques jours.

Le I4 Juillet I958, soit 2 mois et 25 jours après l'arrêt du traitement : anxiété, se cache, soucieuse, apragmatique, insomniaque, (variant d'un jour à l'autre). Cet état se prolonge jusqu'en Décembre I958, soit pendant 5 mois.

TUBERCULOSE APRES CYCLOSERINE -

Bacilloscopie : négativée le 24 Juillet I957 soit en 2 mois de traitement et persistant négative par la suite.

Radiographie : le 28 Novembre I958, à droite persistance d'un petit nodule sous-scissural avec ligne scissurale accentuée. A gauche nettoyage complet.

Etat général : satisfaisant. Prise de 9 kg depuis avril 1957.

En résumé - La Cyclosérine a été bien supportée pendant 45 jours. puis phase d'anxiété et d'apragmatisme pendant 40 jours environ, que la substitution du Largactil au Gardénal semble avoir écourtée. Etat satisfaisant jusqu'à l'arrêt de la Cyclosérine c'est-à-dire encore pendant 6 mois environ. Après arrêt de la Cyclosérine : 8 jours après, phase d'une semaine comprenant : insomnie, troubles végétatifs, opposition, et une lipothymie sans cause cardiaque. Deux mois et demi après : apragmatisme, insomnie, anxiété, troubles appartenant au tableau mental initial.

Absence de tracé .E.E.G. valable. Négativation de la bacilloscopie en 2 mois. Amélioration très nette des lésions tuberculeuses et de l'état général.

OBSERVATION N° 4 -

S ... Bakli 48 ans -

DIAGNOSTIC PSYCHIATRIQUE - Le 30 Janvier I957 - Débilité mentale avec idées délirantes de persécution et de revendication. Exaltation passionnelle et violences.

ETAT MENTAL AVANT CYCLOSERINE - Phases de quérulence alternant avec des périodes de docilité et de tranquilité sur fond délirant permanent.

TUBERCULOSE AVANT CYCLOSERINE - Début en Octobre I956.

Diagnostic : à gauche, excavation sous-claviculaire avec nodules sous-jacents.

INDICATIONS de la CYCLOSERINE - Poussée évolutive avec une augmentation de la caverne et surtout dissémination nodulaire du lobe supérieur droit. Bacilloscopie positive dès le début.

MODALITES DU TRAITEMENT -

Avant le traitement - Streptomycine : 3 g par semaine depuis le 9 Août I957

"B.P.A.S." : 20 comprimés

Isoniazide : 9 comprimés

Largactil : 300 mg depuis le I8 Février I957

"Cortancyl" : 2 comprimés à 5 mg depuis le 20 Juillet I957

Cyclosérine - 3 capsules à 250 mg, par jour du 20 Avril I957 au 7 Octobre I958 soit pendant 1 an et 2 mois. L'arrêt a été dicté par la longue durée du traitement jugée suffisante eu égard aux importants progrès des lésions tuberculeuses.

Pendant le traitement - Largactil : 300 mg jusqu'au I8 Octobre I957 puis

I50 mg jusqu'au 3I Mars I958 puis

75 mg du 2 Avril I958 au I9 Août I958

Streptomycine : 3 g par semaine

"B.P.A.S." : 20 comprimés jusqu'au 20 Juin I958

Isoniazide : 9 comprimés jusqu'au I2 Juillet I958

"Cortancyl" : 2 comprimés à 5 mg jusqu'au 20 Juin I958

"Réazide" : 3 comprimés depuis le 3 Juillet I958

Après le traitement - Streptomycine : 3 g par semaine jusqu'en Janvier I959

"Réazide" : 3 comprimés jusqu'en Janvier I959

E.E.G.

Un tracé avant le traitement n'a pu être pratiqué.

Pendant le traitement - Le 6 Janvier I958 - Rythme de base de 8 à 9 c/s, symétrique, intriqué de béta de 6 à 7 c/s. Réaction d'arrêt médiocre. Nombreuses ondes lentes de 3 à 4 c/s et ondes aigües de 5 à 6 c/s en bouffées généralisées à maximum antérieur et prédominant tantôt à droite, tantôt à gauche. L'hyperpnée augmente ces anomalies. La S.L.I. ne modifie pas le tracé.
Tracé altéré présentant des bouffées généralisées assez paroxystiques d'ondes lentes et aigües. Il est difficile de dire si ces anomalies sont en rapport avec le traitement par la Cyclosérine ou en rapport avec une atteinte organique antérieure.

Après le traitement - Refus de la malade.

ETAT NEURO-PSYCHIQUE -

Pendant le traitement - Persistance des alternances caractérielles. Le 27 Mai I958 soit 9 mois après le début : tentative de fugue et agitation. En Juillet I958 attitude d'opposition. Le 22 Août I958, soit 1 an après le début, une crise d'épilepsie de type grand mal sans incontinence sphinctérienne (pas de crise antérieure dans les antécédents), puis opposition. Le 7 Août I958 arrêt de la Cyclosérine.

Après Cyclosérine - Le I3 Octobre I958, soit 6 jours après l'arrêt du traitement tendance lipothymique. Le 4 Février I959, soit 3 mois et 20 jours après l'arrêt du traitement, crise pithiatiforme.

TUBERCULOSE APRES CYCLOSERINE -

Bacilloscopie : négativée le I4 Mars I958 soit 206 jours après le début.

Radiographie : amélioration, régression importante de la cavité gauche(réduite au tiers) et nettoyage complet à droite.

Etat général : prise de poids considérable : Janvier I957 : 73 Kg, Avril I958 : 88 Kg, Mai I958, 9I kg, Juin I958 : 95 Kg, Juillet I958 : 93 kg et institution d'un régime sévère contre l'obésité. En Août I958 : 88 Kg, Septembre I958, 85 Kg, Décembre I958, 83 Kg.

En résumé - Une tentative de fugue après 9 mois de traitement. Etat mental habituel inchangé. Après 1 an de traitement : une crise d'épilepsie suivie d'une période d'opposition. Pas de tracé E.E.G. significatif. Négativation des bacilloscopies. Amélioration très importante des lésions radiologiques et de l'état général.

OBSERVATION N° 5 -

D ... René 35 ans -

DIAGNOSTIC PSYCHIATRIQUE - Le I3 Mars I957 - Syndrome délirant hallucinatoire et interprétatif à thème d'influence et de persécution avec hallucinations psychiques, automatisme mental, sentiment de dépersonnalisation, systématisation très imparfaite. Fond mental de déséquilibre. Ethylisme occasionnel. Nombreuses condamnations pénales. Hyperréflectivité tendineuse. Syndrome pouvant être imputé à un traitement par la Cyclosérine institué depuis quelques mois.

ETAT MENTAL AVANT CYCLOSERINE - Impulsions clastiques, insomnie, confusion. Disparition des hallucinations et de l'agitation en IO jours. Subconfusion et mutisme résiduels pendant encore 1 mois, puis comportement normal sous l'influence du Largactil (jusqu'à 300 mg par jour).

TUBERCULOSE AVANT CYCLOSERINE - Début en I949.

Diagnostic : lésions ulcéro-nodulaires bilatérales des moitiés supérieures. Poche résiduelle d'un pneumothorax droit spontané.

INDICATIONS de la CYCLOSERINE - Reprise du traitement à la Cyclosérine à dose inférieure une fois institué le Largactil.

MODALITES DU TRAITEMENT -

Avant le traitement -	Largactil	: 6 comprimés à 25 mg
	Streptomycine	: 2 g par semaine
	P.A.S. en I.V.	: 2 injections par semaine
	Isoniazide	: 7 comprimés

[illegible] :

Cyclosérine - 4 capsules à 250 mg par jour du 28 Août I957 au I3 Septembre I957, puis 2 capsules par jour jusqu'au 25 Octobre I957, soit pendant 60 jours. Le malade a quitté le service le 25 Octobre I957 guéri de ses troubles mentaux.

Pendant le traitement - Largactil : 6 comprimés à 25 mg, puis diminution d'1 comprimé tous les 5 jours. Enfin 1 comprimé à 25 mg du 5 Octobre I957 au I2 Octobre I957.

Gardénal : 0,20 g jusqu'au 25 Octobre I957 soit pendant 2 mois.

Streptomycine : 2 g par semaine.

P.A.S. en I.V. : 2 injections par semaine.

Isoniazide : 7 comprimés.

Il n'a pas été pratiqué d'examen E.E.G.

ETAT NEURO-PSYCHIQUE - Aucun incident.

TUBERCULOSE APRES CYCLOSERINE -

Bacilloscopie : toujours positive.

Radiographie : inchangée.

Etat général : amélioration.

En résumé - Aucun incident secondaire. Absence de tracé E.E.G. Pas de résultat positif sur la tuberculose, le malade ayant été suivi pendant une période trop courte.

o

o o

OBSERVATION N° 6 -

E ... Georges 33 ans -

DIAGNOSTIC PSYCHIATRIQUE - Le 25 Mai I95I - Arriération mentale avec probabilité de syndrome hébéphréno-catatonique. Mutisme ou explosions grossières. Ebauche de conservation des attitudes. Dystrophies.

ETAT MENTAL AVANT CYCLOSERINE - Calme, gâtisme intermittent.

TUBERCULOSE AVANT CYCLOSERINE - Début en Septembre I954.

Diagnostic : à droite, opacité du tiers supérieur, à gauche quelques nodules dans la partie moyenne.

INDICATIONS de la CYCLOSERINE - Inefficacité des 3 antibiotiques et du "Diatox" avec aggravation progressive à droite (atteinte du lobe inférieur). Bacilloscopie négative depuis Mai I957.

MODALITES DU TRAITEMENT -

Avant le traitement - Streptomycine : 2 g par semaine
Isoniazide : 7 comprimés
"Parapectan" : 6 mesures

Cyclosérine - 3 capsules à 250 mg par jour du I5 Janvier I958 à Janvier I959, soit pendant 1 an. Ce malade est toujours en traitement en Janvier I959.

Pendant le traitement - Gardénal : 0,I5 g du I5 Janvier I958 au 6 Mai I958
0,I0 g jusqu'au I7 Novembre I958
Largactil : 50 mg du I8 Novembre I958 à Janvier I959
Streptomycine : 2 g par semaine
Isoniazide : 7 comprimés jusqu'au 6 Juillet I958 et 8 comprimés ensuite.
"Parapectan" : 6 mesures jusqu'au Ier Mars I958
"Diatox" : 5 comprimés du 7 Mars I958 à Janvier I959

E.E.G.

Avant le traitement - Le 6 Janvier I958 - alpha de 9 à IO c/s peu ample. Rythme dominant béta peu ample, généralisé, entrecoupé de quelques ondes lentes en avant et de théta aigües sur les régionstemporales. Hyperpnée et S.L.I. ne modifient pas le tracé. Tracé plat ne présentant pas de signes de localisation, ni d'épilepsie.

Pendant le traitement - Le I2 Janvier I959 - Rythme théta abondant généralisé. Quelques ondes aigües bitemporales. L'hyperpnée et la S.L.I. ne modifient pas le tracé. Tracé plat semblable au précédent.

ETAT NEURO-PSYCHIQUE -

Pendant Cyclosérine - Le 27 Février I958, soit 43 jours après le début, phase de somnolence intermittente. Du I6 Novembre I958 au 7 Janvier I959, soit 11 mois après le début, épisode de 52 jours d'impulsions clastiques intermittentes.

TUBERCULOSE APRES CYCLOSERINE -

Bacilloscopie : toujours négative.

Radiographie : amélioration légère, nettoyage des nodules à gauche.

Etat général : toujours médiocre

En résumé - On note une phase d'une cinquantaine de jours de subexcitation avec impulsivité clastique. Survenue après 11 mois de traitement, elle ne semble pas devoir être mise sur le compte de la Cyclosérine. Aucune action de la Cyclosérine sur les tracés E.E.G. Amélioration légère des lésions pulmonaires. Faible amélioration de l'état général.

OBSERVATION N° 7 -

G ... 44 ans -

DIAGNOSTIC PSYCHIATRIQUE - Le 4 Juin I955 - Venu du sanatorium de Liancourt (Oise) où il était traité depuis le 24 Mars I955 pour tuberculose pulmonaire évolutive. Expérience délirante d'apparition très récente avec hallucinations polysensorielles à caractère onirique, avec troubles réactionnels, perplexité, inquiétude, tentatives d'explications mal systématisées. Conviction de la réalité de ces phénomènes. Fond de déséquilibre psychique. Etat physique très médiocre.

ETAT MENTAL AVANT CYCLOSERINE - Persistance du délire, des hallucinations auditives avec paroxysme de confusion, dépression, idées de persécution, opposition, menaces, quérulence. Le début de la Cyclosérine coïncide avec une période d'accalmie au cours de laquelle le malade se livre à quelques occupations.

TUBERCULOSE AVANT CYCLOSERINE -- Début en I949.

Diagnostic : Tuberculose largement excavée du sommet droit. Etat général extrêmement précaire. Bacilloscopie positive.

INDICATIONS de la CYCLOSERINE - Echec des autres antibiotiques. Aggravation des lésions. Isoniazide mal supporté.

MODALITES DU TRAITEMENT -

Avant le traitement -	Largactil	: 200 mg depuis Mai I957
	"Viocine"	: 2 g par semaine depuis le I5 Avril I957
	"Diatox"	: 5 comprimés depuis Juin I956
	"Nembutal"	: ! capsule à 30 mg depuis Août I957

Cyclosérine - 4 capsules du I9 Octobre I957 au I5 Novembre I957, soit pendant 27 jours, le décès du malade étant survenu.

Pendant le traitement - Gardénal : 0,I0 g jusqu'au 4 Novembre I957 soit pendant I6 jours.

Largactil : 200 mg jusqu'au I5 Novembre I957

"Viocine" : 2 g par semaine jusqu'au I5 Novembre I957

"Diatox" : 5 comprimés jusqu'au"I5 Novembre I957."

E.E.G.

Pendant le traitement - Le 23 Octobre I957 - Rythme de base de 8 c/s. Réaction normale à l'ouverture des yeux. Rythmes rapides généralisés et assez nombreuses ondes théta temporales. Hyperpnée et S.L.I. ne modifient pas le tracé. Tracé un peu lent dans son ensemble.

ETAT NEURO-PSYCHIQUE -

Pendant Cyclosérine - Le I3 Novembre I957 soit 25 jours après le début du traitement, amplification des récriminations et des revendications, plus imputables semble-t-il à une altération de l'humeur qu'à une recrudescence des hallucinations qui motivaient habituellement ses protestations. En même temps apparition d'un état fébrile avec affaiblissement de l'état général qui se termine par l'exitus le I5 Novembre I957 soit 27 jours après le début.

En résumé - Légère excitation de l'humeur 25 jours après le début du traitement. Pas de tracé E.E.G. significatif. Pas de négativation de la bacilloscopie. Etat terminal au dessus de toute ressource thérapeutique.

o

o o

OBSERVATION N° 8 -

H ... Louis 69 ans -

DIAGNOSTIC PSYCHIATRIQUE - Le IO Octobre I952 - Affaiblissement intellectuel avec troubles de la mémoire et désorientation légère. Fabulation, idées de persécution et de grandeur sans relief. Troubles psycho-sensoriels. Dysarthrie. Etat médiocre. Refus d'aliments. Idées de suicide.

ETAT MENTAL AVANT CYCLOSERINE - Grabataire, généralement tranquille. Gâtisme fréquent. Idées délirantes floues de persécution avec hallucinations auditives. Inaffectivité. Verbe rare par bribes rudimentaires. Subconfusion permanente.

TUBERCULOSE AVANT CYCLOSERINE - Début en Juillet I955.

Diagnostic : Opacité semblant fibreuse de la région sous-claviculaire externe gauche. Bacilloscopie positive en I956 avec grosse évolution des lésions: macro-nodules flous dans tout le poumon gauche et 2 cavités sous-claviculaires à gauche.

INDICATIONS de la CYCLOSERINE - Inactivité des 3 antibiotiques. Aggravation des lésions avec évidement du sommet gauche.

MODALITES DU TRAITEMENT -

Avant le traitement - Streptomycine : I g par jour
Isoniazide : 7 comprimés
Insuline : 30 unités

Cyclosérine - 4 capsules à 250 mg par jour du 25 Mai I957 au 29 Juin I957 (première crise convulsive), 4 capsules progressivement du 9 Aoput I957 au 4 Septembre I957 (3ème crise d'épilepsie) puis 2 capsules, puis 3 capsules, jusqu'au 8 Décembre I957 (4ème crise convulsive) et enfin 2 capsules du 9 Décembre I957 au 25 Avril I958. Au total II mois de traitement.

L'arrêt du traitement a été motivé par l'obtention d'un résultat pulmonaire jugé satisfaisant.

Pendant le traitement - Gardénal : 0,20 g jusqu'au 4 Septembre I957.
0, 25 g jusqu'au 20 Octobre I957
0,20 g jusqu'au 8 Décembre I957
0,I5 g jusqu'au I3 Décembre I957-arrêt-
0,I0 g du I9 Décembre I957 au 25 Avril I958.

Largactil : 50 mg du I9 Décembre I957 au 25 Avril I958

Streptomycine : I g par jour jusqu'au I3 Août I957
2 g par semaine jusqu'au 25 Avril I958.

Isoniazide : 7 comprimés

Insuline : 30 unités jusqu'au 5 Juillet I957,
20 unités jusqu'au 23 Septembre I957,
I0 unités jusqu'au 25 Avril I958.

Après le traitement - Gardénal : 0,I0 g jusqu'au 6 Mai I958

Largactil : 50 mg jusqu'au 6 Mai I958

Streptomycine : 2 g par semaine jusqu'en Janvier I959

Isoniazide : 7 comprimés jusqu'en Janvier I959

Insuline : I0 unités jusqu'en Janvier I959

E.E.G.

Pendant le traitement - Le I9 Septembre I957 - Rythme de base : théta de 7 c/s peu ample; peu fourni, symétrique. Réaction d'arrêt médiocre. En avant béta plat. Nombreux artefacts musculaires. L'hyperpnée n'a pu être pratiquée. La S.L.I. ne modifie pas le tracé. Désorganisation globale en rapport avec l'affaiblissement intellectuel. Pas de signes d'épilepsie actuellement.

Le 9 Décembre I957 - Rythme de base 7 c/s peu ample et trop lent, symétrique. Réaction d'arrêt abolie. Nombreux artefacts musculaires. Hyperpnée non effectuée. S.L.I. ne modifie pas le tracé. Tracé semblable au précédent globalement désorganisé, sans accident paroxystique.

Après le traitement - Le 23 Janvier I959 - Rythme de base 8 à 9 c/s plus rapide et un peu mieux organisé que sur le tracé précédent. La réaction d'arrêt existe. Rythme théta peu abondant. L'hyperpnée ne modifie pas le tracé. A la S.L.I. réponse par recrutement avec clonus des paupières. Au total, légère amélioration. Le tracé est un peu mieux organisé et le rythme de fond plus rapide.

ETAT NEURO-PSYCHIQUE -

Pendant Cyclosérine - Le 29 Juin I957 soit 35 jours après le début , avec 4 capsules de Cyclosérine et 0,20 g de Gardénal, première crise convulsive motivant l'arrêt de la Cyclosérine. Le I5 Juillet I957, soit 5I jours après le début, deuxième crise convulsive, cependant meilleur état général avec reprise de poids en Juillet I957. Le 9 Août I957, soit 76 jours après le début, reprise progressive de la Cyclosérine jusqu'à 4 capsules et 0,20 g de Gardénal. Le 4 Septembre I957, soit I02 jours après le début troisième crise d'épilepsie, entraînant la diminution de la Cyclosérine à 2 capsules. Le 8 Décembre I957 soit I97 jours après le début, quatrième crise bravais-jacksonienne puis généralisée. Le 9 Décembre, le largactil est substitué au Gardénal. Le I7 Décembre, loquacité. Le I8 Décembre, 0,I0 g de Gardénal, le 22 Décembre, somnolence puis reprise de l'état antérieur jusqu'à l'arrêt de la Cyclosérine le 25 Avril I958.

Après Cyclosérine - Amélioration progressive des signes démentiels. Le malade est beaucoup moins confus. L'humeur est égale malgré quelques phases courtes d'agitation au cours desquelles, il chantonne souvent. Le gâtisme est encore fréquent. Les hallucinations ont persisté.

TUBERCULOSE APRES CYCLOSERINE -

Bacilloscopie : négativée en Novembre I957 soit après 5 mois de traitement.

Radiographie : passage à la chronicité des cavités, cependant rétraction importante de l'évidement.

Etat général : amélioration très sensible. Reprise de poids : En Mai I957 30 Kg, en Juillet 4I Kg, en Octobre 48 kg, en Novembre 49 Kg, en Décembre 52 kg et maintien du poids par la suite.

En résumé - Déclenchement de crises convulsives de type grand mal prenant un type bravais-jacksonien avec la diminution de la Cyclosérine et revêtant de toute façon une moindre intensité à chaque fois. La continuation de la Cyclosérine avec adjonction de Largactil après la 4ème crise n'a pas amené de récidive. L'état de conscience et de l'humeur se sont nettement améliorés après l'arrêt du traitement. Le tracé E.E.G. reste pratiquement inchangé durant le traitement. L'état général est très amélioré. Négativation des bacilloscopiesavec passage des lésions tuberculeuses à la chronicité.

. . .

OBSERVATION N° 9 -

M ... Jean 34 ans -

DIAGNOSTIC PSYCHIATRIQUE - Le I2 Janvier I956 - début de la psychose en I949. Idées délirantes de persécution, de grandeur et d'influence. Hallucinations auditives et cénesthésiques, automatisme mental avec écho de la pensée interprétations fausses, troubles du cours de la pensée, modifications de l'humeur

ETAT MENTAL AVANT CYCLOSERINE - Conservation des idées délirantes de persécution, méfiance à l'égard des aliments et des médicaments, généralement calme. Absence de critique de ses troubles.

TUBERCULOSE AVANT CYCLOSERINE - Début en I945 par une pleurésie séro-fibrineuse droite avec dissémination nodulaire sous-jacente.

Diagnostic : en I956 tuberculose évolutive du sommet droit. Abacillaire.

INDICATIONS de la CYCLOSERINE - Echec du traitement antibiotique triple (Streptomycine, P.A.S. Isoniazide) depuis I946. Poids 44 Kg.

MODALITES DU TRAITEMENT -

Avant le traitement - Streptomycine : 2 g par semaine

Isoniazide : 7 comprimés

"Parapectan" : 6 mesures

Cyclosérine - 3 capsules à 250 mg par jour du 25 Octobre I957 au 24 Octobre I958. L'arrêt des progrès a motivé la suspension du traitement.

Pendant le traitement - Largactil : 75 mg montés progressivement à 200 mg à partir du 26 Novembre I957.

Streptomycine : 2 g par semaine jusqu'au 2I Octobre I958.

Isoniazide : 7 comprimés

Après le traitement - Isoniazide : 7 comprimés

OBSERVATION N° I2 -

N ... Raymond 58 ans -

DIAGNOSTIC PSYCHIATRIQUE - En Mars 1957 - Etat passionnel qui semble justifié par l'inconduite de sa femme. Se serait montré violent au sanatorium sous l'influencedde l'alcool. Mauvais état général, signes d'imprégnation éthylique, raideur et difficulté à la marche.

ETAT MENTAL AVANT CYCLOSERINE - Comportement normal mais persistance de l'humeur dépressive.

TUBERCULOSE AVANT CYCLOSERINE - Début en 1955.

Diagnostic : excavation du sommet gauche, atteinte du sommet droit. Bacilloscopie positive. Par la suite, évolution vers la destruction quasi complète du poumon gauche. Lésions ulcéro-nodulaires du lobe supérieur droit.

INDICATIONS de la CYCLOSERINE - Inefficacité et résistance aux antibiotiques. Poids : 46 Kg pour I,65 m.

MODALITES DU TRAITEMENT -

Avant le traitement - Viomycine : 4 g par semaine (en 2 fois)

Isoniazide : 7 comprimés

Cyclosérine - 4 capsules à 250 mg du 23 Octobre au 29 Novembre I957, puis 2 capsules jusqu'au 5 Juin 1958, date de son transfert en sanatorium. Soit au total pendant 20 mois.

Pendant le traitement - Gardénal : de 0,20 g à 0,I5 g du 23 Octobre 1 957 au I5 Février 1958 soit pendant 3 mois et 20 j.

Largactil : 50 mg du 17 Février au 5 Juin 1958

Viomycine : 4 g par semaine jusqu'au 5 Juin 1958

Isoniazide : 7 comprimés jusqu'au 5 Juin 1958

Le 30 Avril arrêt du "Bécozyme". Le 12 Juin 1958 : amélioration du caractère. Le I7 Juin 1958 disparition des signes de polynévrite et arrêt du "Bécillan". Le 29 Juin 1958 : bon comportement, se lève par intermittence. Le 4 Juillet 1958, arrêt de laCyclosérine et des autres médications anti-bacillaires.

Après Cyclosérine - Le 7 Août 1958 : le malade excite les autres à l'indiscipline et récrimine. Le 22 Septembre : menaçant, grossier, essaie de frapper l'entourage, somnolent. Troubles caractériels intermittents. Le 16 Octobre : épisode fébrile. Le 13 Novembre 1958 : apragmatique, calme. Le 25 Novembre 1958 : muté du pavillon sanatorial dans son service d'origine. Le 20 Décembre 1958 épisode fébrile, dyspnée, douleurs thoraciques et lombaires traités par pénicilline et streptomycine. Le 28 Décembre 1958, exitus brutal (6 mois après l'arrêt du traitement).

TUBERCULOSE APRES CYCLOSERINE -

Bacilloscopie : négativation maintenue.

Radiographie : régression importante. Disparition des images non homogènes de la partie moyenne du poumon droit. Image bulleuse stable du sommet gauche.

Etat général : satisfaisant.

En résumé - Somnolence à partir du 33ème jour, s'accentuant beaucoup au 44ème jour avec subconfusion qui augmente. Ainsi au 53ème jour : confusion et agressivité. Apparition au 40ème jour de signes de polynévrite des membres inférieurs. Alternatives caractérielles allant en diminuant jusqu'à la fin du traitement. Après Cyclosérine : troubles de l'humeur ayant tendance à augmenter. Absence de troubles E.E.G. valables. Amélioration importante amorcée par l'Isoniazide et la Streptomycine, marquant un temps d'arrêt, puis se poursuivant sous Cyclosérine. Stabilisation d'images séquelles. Quatre mois après l'arrêt de la Cyclosérine, exitus après épisode pulmonaire aigu fébrile.

Pendant le traitement - Gardénal : 0,I5 g du 31 Janvier 1958 au 24 Février 1958

"Nembutal" : 30 mg du 25 Février au I5 Mars I958

"Bécilan" : 6 comprimés du 28 Mars au 17 Juin 1958

Largactil : 75 mg du 25 Février au 28 Mars 1958, puis 50 mg

Streptomycine : 2 g par semaine jusqu'au 4 Juillet 1958

Isoniazide : 7 comprimés jusqu'au 4 Juillet 1958

"Bécozyme" : 2 ampoules en I.M. de 2 ml du 15 Mars au 20 Avril 1958.

Après le traitement - Suppression de toute médication.

E.E.G.

Avant le traitement - Le 3 Janvier 1958 - Rythme de base 8 à 9 c/s symétrique. Réaction d'arrêt visuelle médiocre. Nombreuses ondes de 3 à 5 c/s généralisées à prédominance temporale, prenant parfois un aspect aigu et un peu paroxystique. L'hyperpnée et la S.L.I. ne modifient pas le tracé. Tracé trop riche en rythmes lentsqui prennent parfois un aspect un peu paroxystique.

Le malade refuse un deuxième examen E.E.G.

ETAT NEURO-PSYCHIQUE -

Pendant Cyclosérine - Le 5 Février 1958, soit 33 jours après le début : somnolence jusqu'au 16 Février 1958 (40ème jour après le début). Puis majoration de la somnolence et subconfusion avec incohérence verbale. Le 25 Février 1958, soit 53 jours après le début, confusion, agressivité, opposition (refus de se laisser raser) et toujours somnolent. Cet état dure jusqu'au 11 Mars 1958. Ensuite, douleurs des membres inférieurs, toujours récalcitrant, moins somnolent. Le 15 Mars 1958 : signes de polynévrite des 2 membres inférieurs et première injection de "Bécozyme". Le 5 Avril : malade plus calme. Le 11 Avril : toujours agressif, subconfus. Le 16 Avril disparition des douleurs des membres inférieurs.

OBSERVATION N° 11 -

N ... 47 ans -

DIAGNOSTIC PSYCHIATRIQUE - Le 26 Octobre 1937 - Débilité mentale profonde. Troubles du caractère avec irritabilité morbide, appoint alcoolique. Nombreux signes de dégénérescence. En général : tranquille, a travaillé en culture normalement. Considéré comme un bon ouvrier. Reprise des abus d'alcool de Décembre 1953 à Mars 1955.

ETAT MENTAL AVANT CYCLOSERINE - Troubles caractériels intermittents : irrascible, grossier, quérulent. Anxiété fréquente avec parfois crises de larmes.

TUBERCULOSE AVANT CYCLOSERINE - Début en Janvier 1951.

Diagnostic : tuberculose ulcéro-nodulaire bilatérale prédominant à gauche. A fait une grosse évolution au sommet gauche en Janvier 1957.

INDICATIONS de la CYCLOSERINE - Poursuite du traitement antibiotique continu administré depuis Janvier 1957. La Cyclosérine a été donnée comme adjuvant en Janvier 1958.

MODALITES DU TRAITEMENT -

Avant le traitement - Streptomycine : 2 g par semaine.
Isoniazide : 7 comprimés.

Cyclosérine - 3 capsules à 250 mg par jour du 31 Janvier 1958 au 28 Mars 1958, puis 2 capsules jusqu'au 4 Juillet 1958, soit pendant 154 jours. Une stabilisation suffisante des lésions a motivé l'arrêt du traitement.

<u>En résumé</u> - Somnolence immédiate durant quelques semaines. Apparition habituelle et intermittente de masturbation. A l'E.E.G. : apparition d'ondes lentes généralisées. Amélioration importante des lésions pulmonaires qui semblent pouvoir encore régresser.

E.E.G.

Avant le traitement - Le 8 Janvier I958 - Rythme de base de 7 à 8 c/s, un peu lent, symétrique, réagissant normalement à l'ouverture des yeux, assez nombreuses ondes théta de 4 à 6 c/s généralisées, sans caractère paroxystique. Hyperpnée et S.L.I. ne modifient pas le tracé. Tracé un peu trop lent dans son ensemble. Pas de signes d'épilepsie ni de localisation.

Pendant le traitement - Le I2 Janvier I959 - Rythme de base de 7 à 8 c/s trop lent, réagissant à l'ouverture des yeux. Nombreuses ondes de 3 à 5 c/s généralisées, isolées ou en bouffées non paroxystiques et symétriques. L'hyperpnée augmente encore l'abondance de ces rythmes lents. La S.L.I. ne modifie pas le tracé. Tracé plus altéré que le précédent du fait de la plus grande abondance des rythmes lents. Pas d'accident paroxystique.

ETAT NEURO-PSYCHIQUE -

Pendant Cyclosérine - Somnolence 5 jours après le début et pendant quelques semaines (alternant avec de l'agitation). A partir du 10 Mai I958, soit 3 mois après le début du traitement : masturbation intermittente (inexistante avant) et se reproduisant fréquemment jusqu'en Janvier I959.

Le malade est toujours en traitement en Janvier I959.

TUBERCULOSE APRES CYCLOSERINE -

Bacilloscopie : positive et négative alternativement .

Radiographie : amélioration importante. Rétraction du lobe supérieur gauche, diminution des cavités dans la partie moyenne du poumon gauche.

Etat général : le poids augmente jusqu'à 46 Kg en Mai I958 puis diminue à 43 Kg en Août. En Janvier I959 : 43 kg 500. Peu d'amélioration de l'état général.

OBSERVATION N° IO -

N ... René 33 ans -

DIAGNOSTIC PSYCHIATRIQUE - Le I3 Août I933 - Imbécillité avec turbulence, cris, gâtisme total, auto-agressivité, stigmates de dégénérescence, gloutonnerie. Réactions humorales syphilitiques positives.

ETAT MENTAL AVANT CYCLOSERINE - Toujours malpropre. Turbulence intermittente, auto-agressivité, clasticité.

TUBERCULOSE AVANT CYCLOSERINE - Début en Avril I952.

Diagnostic : après dépistage systématique, tuberculose ulcéro-nodulaire bilatérale à prédominance gauche. Grosse cavité du sommet gauche évoluant vers la destruction du poumon gauche. Bacilloscopie positive.

INDICATIONS de la CYLOSERINE - Epuisement de l'effet des autres antibiotiques. Etat général précaire. Poids : 43 Kg pour une taille de Im 65.

MODALITES DU TRAITEMENT -

Avant le traitement - Streptomycine : 3 g par semaine.
Isoniazide : 7 comprimés
"Parapectan" : 6 mesures
"Nembutal" : I capsule à 30 mg .

Cyclosérine - 3 capsules à 250 mg par jour du I2 Février I958 à Janvier I959 soit pendant 11 mois. Le traitement est toujours poursuivi en Janvier I959.

Pendant le traitement - Gardénal : 0,I5 g
Streptomycine : 2 g par semaine
Isoniazide : 7 comprimés
"Parapectan" : 6 mesures

E.E.G.

Avant le traitement - Le I6 Octobre I957 - Rythme de base alpha de IO c/s normal, stable, plus ample à droite. Bonne réaction d'arrêt. Théta peu abondant. Hyperpnée et S.L.I. ne modifient pas le tracé. Tracé normal.

Après le traitement - Le I9 Janvier I959 - Tracé semblable au précédent.

ETAT NEURO-PSYCHIQUE -

Pendant Cyclosérine - Dès le surlendemain du début du traitement : somnolence et anorexie. Un mois après le début : insomnie, subconfusion, clasticité (le largactil atteint IOO mg par jour). Le 6 Décembre I957 la somnolence atteint son maximum pour disparaître 2 jours après. Du 3 au 6 Janvier I958, la somnolence réapparaît et s'accroit les jours suivants. Le 24 Juillet I958 soit 26I jours après le début : assez bon comportement. Jusqu'à la fin du traitement : calme, encore somnolent, méfiant pour les aliments.

Après Cyclosérine - Persistance de la somnolence.

TUBERCULOSE APRES CYCLOSERINE -

Bacilloscopie : toujours négative

Radiographie : persistance de quelques petites images suspectes para-aortiques gauches. Amélioration légère d'ensemble.

Etat général : Amélioration légère. Poids 46 Kg.

En résumé - Dès le début du traitement somnolence qui se prolonge par la suite. Après 1 mois de cure insomnie, subconfusion, clasticité (avec Cyclosérine seulement). L'adjonction de Largactil après 31 jours augmente la somnolence qui diminue, s'accentue à nouveau à partir du 72 ème jour puis s'amenuise au 271ème jour jusqu'à la fin du traitement. Une somnolence d'allure cyclique a donc dominé le traitement. Tracé E.E.G. normal avant et après la période de traitement. Légère amélioration radiologique. Amélioration de l'état général.

E.E.G.

Avant le traitement - Le I6 Octobre I957 - Alpha de 9 c/s rare et plat. Rythme dominant : béta généralisé. Théta de 5 à 7 c/s également peu ample, diffus. Tracé plat.

ETAT NEURO-PSYCHIQUE -

Pendant Cyclosérine - Le 23 Novembre I957, soit 30 jours après le début : somnolence jusqu'au 3 Décembre I957. 44 jours après le début : subconfusion pendant 2 jours. Avant et depuis le début du traitement : tendances dépressives variables. I36 jours après le début : tremblement des maxillaires inférieurs intermittent pendant 3 jours et vision trouble pendant 24 heures. La guérison des troubles mentaux a motivé la sortie le 5 Juin I958.

TUBERCULOSE APRES CYCLOSERINE -

Bacilloscopie : toujours positive.

Radiographie : aucune amélioration.

Etat général : toujours précaire. Pendant le traitement le malade a repris 2Kg.

En résumé - Somnolence 30 jours après le début pendant une quinzaine de jours avec au 44ème jour: subconfusion durant 2 jours. Accentuation du degré des phases dépressives périodiques habituelles avant la Cyclosérine. Le I36ème jour tremblement des maxillaires inférieurs intermittent pendant 3 jours et vision floue pendant 24 heures.

Absence de tracé E.E.G. valable.

Aucun résultat appréciable sur la tuberculose pulmonaire.

OBSERVATION N° 13 -

S ... Raymond 31 ans -

DIAGNOSTIC PSYCHIATRIQUE - Le 14 Septembre 1954 - Schizophrénie avec discordance, affectivité émoussée, sourires stéréotypés, tendance à la conservation des attitudes.

ETAT MENTAL AVANT CYCLOSERINE - Instabilité motrice, subconfusion périodiqué, soliloquie, autisme, rires immotivés, méfiance, verbe rare.

TUBERCULOSE AVANT CYCLOSERINE - Début en 1947 par une pleurésie.

Diagnostic : Tuberculose ulcéro-nodulaire du lobe supérieur gauche.

INDICATIONS de la CYCLOSERINE - Inefficacité des autres antibiotiques. Evolution contro-latérale.

MODALITES DU TRAITEMENT -

Avant le traitement - Streptomycine : 2 g par semaine.

Isoniazide : 7 comprimés.

"Parapectan" : 6 mesures.

Cyclosérine - 4 capsules à 250 mg par jour du 11 Octobre au 2 Décembre 1957, 3 capsules jusqu'au 3 Mai 1958, puis 2 capsules jusqu'au 24 Octobre 1958, soit pendant 1 an. L'arrêt a été dicté par l'inefficacité sur les lésions pulmonaires après une période prolongée.

Pendant le traitement - Gardénal : 0,20 g du 11 Octobre au 2 Décembre 1957
0,15 g jusqu'au 25 Avril soit 6 mois 1/2

Largactil : 75 mg du 26 Avril au 3 Mai 1958 (le 30 Avril 1958 : lipothymie et vision trouble)
50 mg jusqu'au 24 Octobre 1958.

Streptomycine : 2 g par semaine

Isoniazide : 7 comprimés

"Parapectan" : 6 mesures jusqu'au 22 Octobre 1957

"Androstane" : 4 comprimés du 24 Mai au 9 Octobre 1958

"Nozinan" : 1/2 comprimé en augmentant de 1/2 comprimé par jour jusqu'à 2 comprimés à partir du 15 Octobre 1958.

Après le traitement - Streptomycine : 2 g par semaine jusqu'au 24 Novembre 1958
3 g par semaine jusqu'en Janvier 1959

Isoniazide : 7 comprimés jusqu'en Janvier 1959

"Nozinan" : 3 comprimés jusqu'en Janvier 1959

E.E.G. -

Avant le traitement - Le 11 Septembre 1957 - Rythme de base 9 c/s peu ample, symétrique. Bonne réaction d'arrêt. Théta généralisé, peu abondant. Hyperpnée et S.L.I. ne modifient pas le tracé. Tracé normal.

Après le traitement - Le 20 Janvier 1959 - Tracé semblable au précédent.

ETAT NEURO-PSYCHIQUE -

Pendant Cyclosérine - Le 23 Novembre 1957 soit 40 jours après le début : très somnolent. Le 6 Janvier 1958, soit 87 jours après le début : toujours somnolent. Persistance de l'autisme. Tabagisme. Amélioration des signes psychiatriques. Disparition des hallucinations. Persistance de la somnolence. Ne s'occupe pas. Le 30 Avril 1958 et pendant 48 heures, soit 200 jours après le début : vision trouble et lipothymie dues peut-être au Largactil.

Après Cyclosérine - Le 4 Décembre 1958, soit 41 jours après l'arrêt du traitement : nette amélioration affective : syntonie et meilleur contact.

TUBERCULOSE APRES CYCLOSERINE -

Bacilloscopie : reste constamment positive.

Radiographie : pratiquement aucun changement.

Etat général : inchangé pendant 40 jours puis nette amélioration et prise de poids.

En résumé - Après 3 mois, disparition d'une somnolence importante apparue au 40ème jour, tabagisme et disparition des hallucinations. Au 200ème jour, lipothymie isolée et vision trouble pendant 48 h. 41 jours après arrêt : nette amélioration affective et diminution de l'autisme. La Cyclosérine n'a pas laissé de traces sur les E.E.G., normaux avant et après le traitement. Aucun résultat tant bacilloscopique que radiographique.

OBSERVATION N° 14 -

T ... Marcel 37 ans -

DIAGNOSTIC PSYCHIATRIQUE - Le 3 Avril 1958 - Arriération mentale du niveau de l'imbécillité légère. Troubles de la conduite et du caractère. Incapacité sociale. Interné en 1941 à la suite d'une affaire de vol.

ETAT MENTAL AVANT CYCLOCERINE - Stabilisation de l'humeur. Meilleure adaptation à l'ambiance. Comportement sociable et prises d'initiatives spontanées.

TUBERCULOSE AVANT CYCLOCERINE - Début en 1947.

Diagnostic : lésions infiltrant le sommet droit. Image suspecte sous-claviculaire gauche. En 1951 : lésions bilatérales étendues à plus du tiers supérieur des deux poumons et largement excavées. Bacilloscopie positive jusqu'en Juillet 1952, puis alternativement positive et négative jusqu'à sa négativation en Septembre 1955.

INDICATIONS de la CYCLOSERINE - Persistance des lésions malgré les autres antibiotiques.

MODALITES DU TRAITEMENT -

Avant le traitement - Isoniazide : 7 comprimés

"Diatox" : 5 comprimés

"Nembutal" : de 5 à 20 mg

Cyclosérine - 3 capsules à 250 mg par jour du 20 Novembre 1957 au 2 Janvier 1958, 2 capsules jusqu'au 12 Février 1958 puis 3 capsules jusqu'en Janvier 1959. Soit pendant 1 an et 40 jours.

Pendant le traitement - Gardénal : 0,15 g du 20 Novembre 1957 au 2 Janvier 58
0,10 g du 12 Février 1958 soit 2 mois 20 j.

Largactil : 75 mg du 12 Février 1958 à Janvier 1959

Isoniazide : 7 comprimés jusqu'au 14 Janvier 1958 puis
9 comprimés du 24 Octobre 1958 à Janvier 59.

"Diatox" : 5 comprimés jusqu'en Janvier 1958.

"B.P.A.S." : 6 comprimés du 15 Janvier au 7 Mars 1958

Streptomycine : 2 g par semaine du 15 Janvier au 7 Mars 1958

E.E.G.

Avant le traitement - Le 20 Septembre 1956 - Rythme de base de IO c/s, s'épuisant rapidement après fermeture des yeux. Théta de 4 à 6 c/s antérieur symétrique. Hyperpnée et S.L.I. ne modifient pas le tracé. Tracé subnormal.

Pendant le traitement - Le 11 Janvier 1959 - Rythme de base de 8 à 9 c/s, net, de répartition et réactivité normales. Rythme théta de 5 à 6 c/s temporal et symétrique moins abondant que sur le tracé précédent. Pas d'accident paroxystique. Hyperpnée et S.L.I. ne modifient pas le tracé. Tracé normal. Plus stable que le précédent.

ETAT NEURO-PSYCHIQUE -

Pendant Cyclosérine - 4 jours après le début. Somnolence. Le 23 Décembre 1957 soit 1 mois après le début: très somnolent, déprimé. 47 jours après le début : moins somnolent. Depuis le 21 Janvier 1958 : gastralgies avec vomissements jusqu'en Mars 1958. Aucune autre intolérance ensuite. Depuis Octobre 1958 bon comportement et humeur plus égale.

TUBERCULOSE APRES CYCLOSERINE -

Bacilloscopie : tour à tour négative jusqu'en Octobre 1958, positive jusqu'au 12 Janvier 1959 puis négative.

Radiographie : tomographies du 21 Mars 1958 : progrès nets surtout à droite où les cavernes sous-claviculaires externes ont diminué de plus de la moitié.

Etat général : amélioration après 11 mois de traitement.

En résumé - Idées dépressives et somnolence, celle-ci s'accentuant après un mois de traitement puis diminuant au 47ème jour. Par la suite aucune intolérance neuro-psychique. Pendant le traitement le tracé E.E.G. s'est normalisé et présente un aspect plus stable. Amélioration importante des lésions tuberculeuses et meilleur état général, permettant d'espérer encore des progrès.

COMMENTAIRES DE NOS QUATORZE OBSERVATIONS

I - CHOIX DES MALADES

A - INDICATIONS PHTISIOLOGIQUES - Notre choix a été établi avant tout en fonction de considérations découlant uniquement de la tuberculose pulmonaire. Chez ces malades, à l'exclusion des observations n° 5 et 11, les trois antibiotiques classiques étaient devenus inactifs. Parmi eux, 7 malades (n° 2,3,4,6,7,8 et 13) présentaient une aggravation constante de l'évolution. Le cas n° 5, atteint de lésions ulcéro-nodulaires bilatérales avec poche résiduelle de pneumothorax spontané, avait reçu de la Cyclosérine pendant quelque mois en sanatorium. Un syndrome délirant hallucinatoire et interprétatif imputable au médicament avait motivé son entrée à l'hôpital psychiatrique. Après guérison de la bouffée confusionnelle, nous avons prudemment prescrit de nouveau la Cyclosérine en raison de la notion acquise antérieurement de son action nettement supérieure ici à celle des autres antibiotiques. Ce cas évoque celui d'un malade de Vallade et Voisin qui avait présenté dans des circonstances semblables une bouffée délirante polymorphe à base interprétative avec hallucinations auditives, et dont les troubles mentaux avaient disparu en 5 jours après arrêt du traitement. Enfin en ce qui concerne l'observation n° 11, sans qu'il y ait eu de résistance aux antibiotiques majeurs, les progrès s'étaient beaucoup ralentis.

L'âge de la tuberculose a été en moyenne de 7 ans I/2, la plus ancienne remontant à 1945, laplus récente à 1 an et 10 mois. Les types de lésions présentés par ces I4 malades étaient : évidement pulmonaire : 2 cas ; nodules : 6 cas ; ulcéro-nodules : 4 cas ; cavernes : 7 cas ; opacité homogène : 3 cas. L'état général, à l'exclusion des cas n° 5 et 11, étaient chez tous très précaires, en particulier le cas n° 7 qui devait décéder 27 jours après le début du traitement. Au total, la plupart présentaient un état quasi désespéré.

B - INDICATIONS PSYCHIATRIQUES - Aucun travail n'ayant jusqu'alors précisé avec exactitude les indications psychiatriques de la Cyclosérine, nous

n'avons pratiquement pas tenu compte du contexte mental de nos malades, nous bornant seulement à une extrême prudence dans l'application du traitement. C'est ainsi que ce lot comportait aussi bien des affections constitutionnelles que des psychoses chroniques ou transitoires. Nos malades pouvaient être répartis dans les rubriques suivantes :

1 psychose hallucinatoire chronique (Observation n° 1)

3 délires hallucinatoires (Observations n° 5, 7 et 9)

1 délire éroto-maniaque (Observation n° 3)

1 démence précoce (Observation n° 13)

1 démence sénile (Observation n° 8)

1 bouffée passionnelle (Observation n° 12)

4 débilités mentales (Observations n° 2,4, 11 et 14)

2 imbécillités (Observations n° 6 et 10)

Dans l'ensemble, les troubles thymiques, de la conscience et du comportement étaient peu accusés avant le traitement. On retrouvait :

chez 5 malades : excitation psychique intermittente.

chez 2 malades : quérulence.

chez 4 malades : dépression psychique (importante dans le cas n° 10)

chez 2 malades : anxiété.

chez 4 malades : surcrfusion labile (mais les cas n° 6 et 10 sont des oligophrènes)

chez 9 malades : apragmatisme.

chez 1 malade : incohérence verbale (cas n° 8)

chez 6 malades : agitation intermittente

chez 1 malade : impulsivité intermittente (cas n° 11)

chez 4 malades : attitude d'opposition intermittente.

On ne notait ni agressivité, ni mutisme, ni troubles neurologiques, en particulier pas d'épilepsie.

Ce groupe de malades comptait 4 femmes et 10 hommes dont l'âge était en moyenne de 42 ans et variait de 31 à 69 ans.

II - TRAITEMENTS APPLIQUES -

A - TRAITEMENTS ANTI-TUBERCULEUX - La Cyclosérine n'a jamais été employée seule, compte tenu de sa capacoté potentialisatrice sur les autres antibiotiques. Ainsi, presque toujours les traitements antérieurs qui étaient pratiquement inactifs ont été poursuivis jusqu'à la fin et le plus souvent au delà du traitement à la Cyclosérine.

11 malades ont continué à recevoir de l'Isoniazide
10 " " " " de la Streptomycine
9 " " " " du P.A.S. (per os ou en I.V.)
2 " " " " des sulfones ("Diatox argentique")
2 " " " " de la Viomycine

I malade (n° 14) reçut à nouveau de la Streptomycine
2 malades (n° 2 et 6) reçurent des sulfones
2 malades (n° 3 et 4) reçurent des stéroïdes (pour l'une A.C.T.H. et pour l'autre "Cortancyl").

La durée moyenne du traitement par la Cyclosérine a été de 10 mois, avec extrêmes de 2 mois et de 1 an et 8 mois. Pour chaque malade le traitement a été amorcé progressivement, par paliers succesifs selon : 1 capsule buccale dosée à 250 mg par 24 heures pendant 4 jours, puis 2 capsules les 4 jours suivants et ainsi de suite jusqu'à 3 ou 4 capsules par jour selon le poids du sujet.

Nous avons arrêté nos observations en Janvier 1959. A cette époque 3 malades, n° 6, 10 et 14 étaient toujours en traitement.

B - TRAITEMENTS PREVENTIFS DES MANIFESTATIONS D'INTOLERANCE - Nous avons associé essentiellement le phénobarbital et la chlorpromazine :

2 malades ont reçu uniquement du Gardénal (Observations n° 2 et n° 10)

3 malades qui recevaient du Largactil comme traitement psychiatrique ont continué à en recevoir (Observations n° 1 - 4 et 9).

2 malades ont reçu d'abord du Gardénal puis du Largactil en supplément (Observations n° 3, et 8).

2 malades ont reçu conjointement Gardénal et Largactil (Obs. n° 5 et 7).

Chez 5 malades le Largactil a été substitué au Gardénal prescrit initialement (Observations n°,6, 11, 12, 13 et 14).

Les doses pratiquées ont été, théoriquement, pour chaque capsule de Cyclosérine, de 0,05 g de Phénobarbital et de 25 mg de Largactil. Mais des doses plus élevées de Chlorpromazine ont été quelquefois données (Observations n° 1,3,4 et 7).

1 malade a reçu de la Lévomépromazine (Observation n° 13).

1 malade a reçu des vitamines B6 et B1 (Observation n° 11)

III - EFFETS PATHOLOGIQUES DES TRAITEMENTS PRATIQUES -

A - TROUBLES OBSERVES AU COURS DU TRAITEMENT -

1) Latence avant les premiers troubles neuro-psychiatriques - Tantôt très courte : 2 jours (n° 9) 4 jours (n° 14) 5 jours (n° 10), en général au bout d'un mois : 25 jours (n° 8) 30 jours (n° 1 et 12) 33 jours (n° 11) 35 jours (n° 8) 40 jours (n° 13) 43 jours (n° 6) 45 jours (n° 3), ou bien tardivement dans le cas n° 2 (188 jours) et n° 4 (9 mois).

Ces observations confirment l'impossibilité de prévoir la survenue de ces troubles, énoncée par Lévi-Valensi et Molina.

2) Arrêt anticipé de la Cyclosérine - Deux fois seulement la Cyclosérine a dû être interrompue : dans le cas n° 1 pour aggravation des signes psychiques (auto-agressivité sur un fond de psychose hallucinatoire chronique), et dans le cas n° 8, en raison de crises convulsives répétées. Cette mesure, en faisant régresser les signes dans le cas n° 1 et en supprimant la succession des crises motrices dans le cas n° 8, a confirmé l'avis émis par tous les auteurs.

3) Période au-delà de laquelle on ne note plus de troubles secondaires -

Observation n° 1 : il a été impossible de l'apprécier en raison du polymorphisme habituel des signes.

Observation n° 2 : dès l'arrêt d'un traitement de 1 an.

Observation n° 3 : jusqu'à 15 jours après l'arrêt d'un traitement de 11 mois, une anxiété apparue 2 mois 1/2 après l'arrêt du traitement ne doit pas être imputée à la Cyclosérine.

Observation n° 4 : 6 jours après l'arrêt d'un traitement d'un an et 2 mois.

Observation n° 5 : n'a jamais présenté d'intolérance.

Observation n° 6 : 11 mois après le début d'un traitement toujours en cours.

Observation n° 7 : exitus après 27 jours de traitement.

Observation n° 8 : dès l'arrêt d'un traitement de 11 mois.

Observation n° 9 : quelques semaines après l'arrêt d'un traitement de 1 an.

Observation n° IO: quelques troubles peu nets subsistent, le traitement étant toujours en cours.

Observation n° 11: persistance de la majoration de l'excitation 3 mois après l'arrêt du traitement.

Observation n° 12: I36 jours après le début d'un traitement de 20 mois.

Observation n° 13: 200 jours après le début d'un traitement de 1 an.

Observation n° 14: 62 jours après le début d'un traitement de 1 an.

Les cas n° 1,6,7,10 sont impossibles à apprécier.

Il n'apparaît pas que les auteurs aient précisé les délais et la vitesse de régression des manifestations d'intolérance, la plupart se bornant à dire que les signes s'estompent dès que les doses de Cyclosérine diminuent ou que la médication est supprimée. Dans notre étude il semble que les troubles, lorsqu'ils ont persisté pendant toute la durée du traitement, se dissolvent de façon différée, soit après quelques jours (Observations n° 3 et 4) soit beaucoup plus tardivement (Observation n° 9 et 11). Dans ces cas il s'agit uniquement de troubles psychiques et grande est alors la difficulté de distinguer ce qui revient à la Cyclosérine et ce qui appartient au tableau de la psychose.

4) Analyse globale des troubles secondaires - Avec la réserve que nous venons d'exprimer, nous reproduisons dans le tableau ci- après, ce qui pour chaque ma-

lade a pu être considéré, d'une part comme troubles surajoutés à la maladie mentale, et d'autre part comme simple majoration de celle-ci, tant au cours du traitement qu'après sa suppression.

Observations	Pendant Cyclosérine		Après Cyclosérine	
	Troubles surajoutés	Majoration des troubles habituels	Troubles surajoutés	Majoration des troubles habituels
1	0	+	0	+
2	0	+	0	0
3	+	0	+	0
4	+	0	+	0
5	0	0	0	0
6	0	0	Tjrs traité	
7	0	+	Exitus	
8	+	0	0	0
9	+	0	+	0
10	+	0	Tjrs traité	
11	+	+	0	+
12	+	0	0	0
13	+	0	0	0
14	+	0	Tjrs traité	

Au total :

Pendant le traitement : des troubles surajoutés ont eu lieu chez 9 malades

une majoration des troubles habituels a été observée chez 4 malades (une seule fois chez un malade du premier groupe : cas n° 11).

Après le traitement : des troubles surajoutés ont eu lieu chez 3 malades.

la majoration des signes habituels s'est produite 2 fois.

D'une façon générale les troubles ont diminué avant ou dès l'arrêt de la Cyclosérine. Les troubles qui ont persisté après l'arrêt de la Cyclosérine ont tous finalement disparu, exception faite dans le cas n° 11 où l'excitation s'est poursuivie pendant plusieurs mois.

Si apparement 2 malades sur 14 (cas n° 5 et 6) ont supporté sans incidents le traitement, c'est qu'en réalité nous avons compté largement toutes les manifestations suspectes, la plupart d'ailleurs relativement bénignes. Il n'en demeure pas moins que dans l'ensemble les malades ont montré une sensibilité assez vive au médicament.

Ces résultats confirment l'opinion de la plupart des auteurs selon laquelle les sujets aux antécédents psychopathiques seraient plus sensibles que les autres (Ravina et Pestel, Blanc, Morvan, Porot et Léonardon, Vallade, Lillick, Chatonnier, Simonin, Naquet et Resende). Le rôle révélateur de la Cyclosérine exprimé par Ravina et Pestel, Blanc, et Poulet semble également illustré dans la mesure où le médicament peut faire apparaître des signes latents anciens ou nouveaux mais qui s'inscrivent dans le cadre de la maladie mentale en cours.

B - TROUBLES NEUROLOGIQUES -

Dans l'ensemble ces troubles ont été rares :

crises convulsives chez 2 malades (n° 14 et n° 8).

tremblement des maxillaires chez 1 malade (n° 12).

polynévrite chez 1 malade (n° 11).

vision floue chez 2 malades (n° 12 et n° 13).

Si les crises convulsives ont eu chez le malade n° 8 un caractère inquiétant par leurs récidives, toutes les autres manifestations ont été bénignes, extrêmement fugaces et le cas de polynévrite a régressé sous vitaminothérapie B1 et B6 sans qu'on ait eu besoin d'arrêter la Cyclosérine.

1) CRISES CONVULSIVES -

Crises convulsives chez la malade n° 4 -

Il n'existait aucun antécédent comitial connu. Une crise de type Grand Mal est survenue après un an de Cyclosérinothérapie. Le traitement a été arrêté 15 jours après, tant à cause des résultats pulmonaires satisfaisants, que par prudence, dans la crainte d'un nouvel épisode comitial. Par la suite, il est intéressant de noter que 3 mois et 20 jours après l'arrêt de la Cyclosérine la malade a présenté une crise pithiatiforme avec cris, chute et agitation à terre, comportement qu'elle n'avait jamais eu auparavant. Si ces deux types de crises résultent du traitement à la Cyclosérine et s'il existe ainsi une parenté entre eux, on peut douter de la nature comitiale du premier accès, ce qui confirmerait les réserves de certains auteurs pour qui l'aspect épileptique atypique des crises convulsives semble exclure l'épilepsie franche (Ravina et Pestel, Lévi-Valensi).

et Porot, Vallade et Hugonencq, Benoît). Mais aussi bien on peut se demander s'il ne s'agit pas de deux processus pathogéniques différents issus d'une même cause. Benoît décrit effectivement des crises convulsives dues à la Cyclosérine dont les troubles moteurs se résument à "des secousses musculaires ou mimiques, des frissonnements incoercibles, des mouvements involontaires limités aux membres inférieurs, ou parfois à la face". Enfin dans cette observation le déclenchement tardif de la première crise est assez remarquable. Nous verrons plus loin (page 96) le rôle préventif possible qu'aurait joué ici la delta-cortisone.

Crises convulsives chez le malade n° 8 -

Comme chez la malade précédente il n'existait pas ici d'antécédents épileptiques. La première crise convulsive généralisée survient 35 jours après le début du traitement, la Cyclosérine est stoppée aussitôt. Une deuxième crise identique survient 16 jours plus tard malgré le maintien de 0,20 g de Gardénal par jour. Vingt cinq jours après la dernière crise, encouragés par une nette amélioration de l'état général, extrêmement précaire avant le traitement, nous reprenons la Cyclosérine progressivement jusqu'à 4 capsules par 24 heures et toujours sous couvert de 0,20 g de Gardénal. 25 jours après la reprise du traitement survient une troisième crise convulsive de moindre intensité que les deux premières. La Cyclosérine est réduite à 2 capsules, puis 8 jours après portée à 3 capsules. 3 mois plus tard on enregistre une quatrième crise mais cette fois d'allure bravais-jacksonienne, commençant dans un bras et se généralisant secondairement. Le lendemain un E.E.G. est pratiqué, il demeure semblable au tracé fait avant le traitement, c'est-à-dire globalement désorganisé sans signes d'épilepsie. En même temps la Cyclosérine est diminuée à 2 capsules par jour et le Largactil est adjoint au Gardénal à la dose de 50 mg par 24 heures. Ce traitement est poursuivi ensuite sans incident pendant 5 mois.

De cette observation, il résulte que la fréquence des crises s'est ralentie de plus en plus : 16 jours entre les deux premières, 50 jours entre la deuxième et la troisième, 90 jours entre la troisième et la dernière.

D'autre part l'ampleur des accès a diminué chaque fois, le dernier étant du type bravais-jacksonien, très rare, puisqu'il n'a été signalé qu'une fois par Lévi-Valensi et Molina. Toutes ces crises ne comportaient ni aura, ni incontinence sphinctérienne et étaient suivies non de coma mais de somnolence. Elles revêtaient donc un aspect atypique dont nous avons parlé à propos de la malade n° 4. La deuxième crise est survenue 16 jours après l'arrêt de la Cyclosérine, contrairement à l'opinion générale selon laquelle l'arrêt du traitement suffit à éviter la récidive des crises convulsives. De plus le Gardénal, prescrit à raison de 0,20 g par jour, n'ayant pu prévenir ce deuxième accès semble donc incapable comme le pensent Porot et Léonardon et Potoine de prévenir les troubles secondaires. Le Phénobarbital par son inaction sur ce type de crise semble bien responsable de la troisième crise survenue après 4 capsules de Cyclosérine et 0,20 g de Gardénal et de la quatrième avec 3 capsules et 0,20 g de Phénobarbital puisque après addition de Largactil et diminution de Gardénal, et la Cyclosérine étant poursuivie, les crises convulsives ne se sont plus jamais reproduites. Morère, Et. Bernard, Vallade et Voisin ont prôné la Chlorpromazine, mais plus spécialement semble-t-il pour prévenir les troubles psychiques. Cette remarque pourrait fournir un argument de plus à l'étiologie non comitiale de ces accidents.

2) <u>UN TREMBLEMENT INTERMITTENT DES MACHOIRES</u> est apparu par accès de quelques minutes pendant 3 jours chez le malade n° 12, au 136ème jour du traitement et n'a pas récidivé sans que l'on ait modifié le traitement. Epstein, Guyotat et Routier, Lévi-Valensi et Porot rapportent également cet incident.

3) <u>UNE POLYNEVRITE DES MEMBRES INFERIEURS</u> s'est déclarée environ 40 jours après le début du traitement chez le malade n° 11. Elle consistait en douleurs diffuses et paresthésies, en sensation de fatigue à prédominance malléolaire gênant la marche et ne cédant pas au repos. La vitaminothérapie B1 et B2 pendant 35 jours, et B6 pendant 80 jours a fait disparaître ces signes. La marche étant reprise au bout d'un mois sans qu'on ait eu besoin d'interrompre la Cyclosérine.

Seul Morère a observé un cas semblable, survenu après 45 jours de traitement chez un éthylique avéré, ayant guéri après arrêt de la Cyclosérine et vitaminothérapie. L'éthylisme invoqué à cette occasion par Morère comme cause déclenchante par "addition de l'effet toxique de la drogue à une atteinte latente" ne peut être retenue ici, ce malade, malgré des antécédents anciens d'alcoolisme, n'ayant pu depuis longtemps commettre d'excès. A son sujet c'est plutôt le problème de la détérioration nerveuse due à l'alcool qui se pose comme cause prédisposante.

4) Enfin le malade n° 12 a présenté un trouble fugace de la vue à type de vision floue pendant 24 heures, et ceci en même temps que le tremblement précité. Le même phénomène a été observé chez le malade n° 13 au 200ème jour du traitement pehdant 48 heures et en même temps qu'un état lipothymique bref.

C - AUTRES TROUBLES SECONDAIRES -

Nous passerons rapidement sur les autres troubles observés :

Un état fébrile terminal chez le malade n° 7 après 24 heures de traitement ne semble pas devoir être attribué à la Cyclosérine, le cas de ce malade étant au départ pratiquement sans espoir. Cependant le malade n° 13 a présenté au 200ème jour du traitement quelques lipothymies associées à des troubles de la vue, mais ces troubles doivent plutôt être attribués à la Chlorpromazine prescrite 4 jours avant, à raison de 75 mg par jour, d'autant qu'à ce moment la posologie de la Cyclosérine avait été ramenée à 2 capsules par 24 heures. Ce malade ayant reçu antérieurement sans incident des doses beaucoup plus importantes de Largactil, on peut se demander si la Cyclosérine n'aurait pas potentialisé les effets du Largactil sur la circulation.

Des gastralgies intermittentes avec vomissements ont été notées après 62 jours de traitement et pendant 1 mois 1/2 chez le malade n° 14. Elles ont disparu uniquement avec des médications a base de bismuth et de kaolin.

D - TROUBLES PSYCHIQUES -

Afin de mieux comparer nos résultats aux travaux exposés au début de ce travail, nous passerons en revue les différentes entités cliniques qu'il nous a été donné d'observer.

1) TROUBLES THYMIQUES -

	Avant Cyclosérine	Pendant Cyclosérine	Après Cyclosérine
Excitation de l'humeur	5 cas (n°1,4,7,10,11)	7 cas (n°1,3,4,7,9,10,11)	3 cas (n° 3,4,11)
Quérulence	3 cas (n° 4, 7, 11)	3 cas (n° 4, 7, 11) très majorée chez ce malade).	2 cas (n° 3, 11)
Dépression psychique	4 cas (n° 1,7,11,12)	2 cas (n° 12, 14)	1 cas (n° 1)
Anxiété	2 cas (n° 11, 12)	2 cas (n° 3, 12)	1 cas (n° 3)
TOTAL ...	14 cas	14 cas	7 cas

Nous n'avons jamais noté l'euphorie rapportée par Benoît, ni les alternatives d'excitation et de dépression signalées par Epstein, Morvan, Vallade et Voisin, Ravina et Pestel, Meyer, Reyss, et Potoine.

Pendant le traitement, nous avons noté l'association d'excitation et de quérulence chez les malades n° 4, 7 et 11 et après le traitement chez les n° 11 et 3 avec anxiété dans ce dernier cas.

La quérulence notée par Lévi-Valensi et Porot, Benoît, Laffont, préexistait au traitement chez 3 malades et n'a été majorée que chez l'un d'eux (n° 11) ; elle ne s'est pas manifestée chez d'autres. Après le traitement elle a disparu chez 2 de ces 3 malades et est apparue chez la malade n° 3.

La dépression psychique signalée par Potoine, Chatonnier, Oury, Véran etc... existait chez 4 malades avant le traitement et a disparu au cours de la Cyclosérinothérapie, l'effet euphorisant de la drogue agissant peut-être à la façon d'un antidote. Par contre elle est apparue chez les malades n° 12 et 14. Après l'arrêt du traitement la dépression psychique est réapparue chez le n° 1 et s'est estompée chez les malades n° 12 et 14.

L'anxiété présente chez 2 malades avant le traitement a persisté chez l'un et disparu chez l'autre. Elle est apparue chez le n° 3 pour persister encore après le traitement. Chez le malade n° 12 l'anxiété a aggravé la dépression psychique.

Au total la sphère thymique a été très peu affectée et tous ces signes ont été régressifs.

2) TROUBLES DE LA CONSCIENCE -

	Avant Cyclosérine	Pendant Cyclosérine	Après Cyclosérine
Somnolence	0	7 cas (n°6,9,10,11,12 13 et 14)	1 cas (n° 9)
Insomnie	0	0	1 cas (n° 3)
Etats confusionnels	3 cas (n°7,8,13)	6 cas (n°1,2,8,11,12)	0
Incohérence verbale	1 cas (n° 8)	2 cas (n° 2, 11)	0
TOTAL ...	4 cas	15 cas	2 cas

La somnolence notée par la plupart des auteurs a été nettement accusée par la moitié des 14 malades, tous des hommes. Son association à la dépression signalée par Oury a été observée chez les malades n° 12 et 14.

L'insomnie par contre, pourtant précoce pour Ravina et Pestel et Blanc, n'a affecté qu'un de nos malades, le cas n° 3, 10 jours après l'arrêt de la Cyclosérine et était associée à la quérulence.

Les états confusionnels ont involué pour 2 malades pendant le traitement, et ont éclos chez 4 autres pour disparaître avec l'arrêt du traitement. Etats fugaces et superficiels pour la plupart, bien difficiles à différencier. du fonds mental, en particulier chez les cycliques (malade n° 1 atteinte de psychose hallucinatoire chronique) et les déments (malade n° 8).

L'incohérence verbale a été contemporaine de la subconfusion chez 2 débiles (malades n° 2 et 11).

Pour conclure les troubles de la conscience ont été mineurs et toujours réversibles, jamais n'a été observée la recrudescence des troubles majeurs participant de l'état mental antérieur au traitement, tels qu'hallucinations, délire, onirisme ou troubles mnésiques importants. La somnolence a été assez typique.

3) TROUBLES DE LA CONDUITE -

Chez un imbécile (n° 10), l'excitation habituelle accrue par le traitement s'est manifestée par une intensification très nette des habitudes de masturbation 3 mois après le début du traitement.

Ainsi, les troubles de la conduite ont eux-aussi été relativement peu accusés, et la régression dès l'arrêt du traitement a été assez nette. Ils se résument tous en un tableau d'excitation psycho-motrice ou l'impulsivité domine le plus souvent. L'intensité de ces manifestations n'est pas redoutable et ces états sont intermittents et fugaces.

E - CAS MORTELS -

Comme nous l'avons déjà dit, la Cyclosérine administrée au malade n° 7 à toute extrémité n'a pas de responsabilité dans ce décès.

Le cas n° 11 décédé 6 mois après l'arrêt du traitement et 1 mois après son transfert dans une annexe de malades travailleurs, pose une énigme d'autant que le malade était sorti apparemment guéri de sa tuberculose. La mort est survenue brusquement après un épisode fébrile d'allure broncho-pulmonaire, mais ni radiographie des poumons, ni examen de laboratoire, ni autopsie, n'ayant pu être pratiqués, il est impossible de conclure. De toute façon il s'agit d'un état infectieux aigu sans signes neurologiques et sans prodromes d'intolérance à la Cyclosérine, ce qui semble exclure un syndrome toxique (Morvan, Lévi-Valensi et Porot) imputable à la Cyclosérine. Il faut sans doute évoquer une rechute bacillaire suraiguë ou une infection intercurrente de nature non décelée.

F - CONCLUSIONS DES EFFETS PATHOLOGIQUES DES TRAITEMENTS PRATIQUÉS -

D'une manière générale les troubles neuro-psychiques se sont résumés chez ces 14 malades mentaux internés, à des manifestations peu intenses, réversibles, rarement vécues péniblement et sans retentissement fâcheux sur l'évolution de la maladie mentale. Des crises convulsives, de la somnolence et des états d'excitation psycho-motrice sont à retenir. Lévi-Valensi et Porot ayant

suggéré l'emploi de médication anti-inflammatoire pour prévenir les accidents secondaires, il est intéressant de noter que l'A.C.T.H. et la Delta-Cortisone prescrits aux malades n° 3 et 4 :

1°) n'ont pas empêché chez celles-ci d'avoir des manifestations d'intolérance. Toutefois une réserve doit être faite pour la malade n° 4 qui a présenté une crise convulsive 2 mois après l'arrêt de la Delta-Cortisone qu'elle recevait depuis 10 mois, comme si elle n'était plus protégée par cette drogue.

2°) Se trouvent avoir été donné aux 2 malades qui parmi les 14 cas ont bénéficié au maximum de la Cyclosérine du point de vue pulmonaire.

IV - CONSEQUENCES ELECTROENCEPHALOGRAPHIQUES -

A - RESULTATS GLOBAUX - Nos résultats corroborent ceux de la majorité des auteurs, à savoir qu'il n'y a pas de corrélation entre les tracés E.E.G. et la clinique, et que l'action perturbatrice de la Cyclosérine varie beaucoup avec les sujets. Nous les avons consigné sur le tableau suivant :

Obs.	Age	Diagnostic	Avant Cyclo	Pendt Cyclo	Pendt Cyclo	Après Cyclo
n°1	50	Psychose hal.chronique	Normal			
2	34	Débilité mentale	Altéré	aggravé	amélioré	amélioré
3	44	Délire éroto-maniaque	Normal			
4	48	Débilité mentale		altéré		
6	33	Imbécillité profonde	Altéré	altéré		
7	44	Délire hallucinatoire		altéré		
8	69	Démence sénile		altéré	altéré	amélioré
9	34	Délire de persécution	Normal			Normal
10	33	Imbécillité profonde	Altéré	aggravé		
11	47	Débilité mentale	Altéré			
12	58	Bouffée passionnelle	Altéré			
13	31	Démence précoce	Normal			Normal
14	37	Débilité mentale	Altéré	normal		

Il ressort que :

1°) Chez 4 malades, n° 1,3, 11, et 12, l'action de la Cyclosérine n'a pu être appréciée.

2°) Dans le cas n° 6, la Cyclosérine ne semble pas retentir sur les tracés E.E.G.

3°) Dans les cas n° 4 et 7, la Cyclosérine pourrait avoir altéré les tracés; mais l'absence d'examen avant le traitement interdit une déduction.

4°) Dans le cas n° 10, la Cyclosérine aurait aggravé le tracé pendant le traitement.

5°) Dans les cas n° 9 et 13, l'action perturbatrice éventuelle de la Cyclosérine ne persisterait pas après l'arrêt du traitement.

6°) Dans le cas n° 14, la Cyclosérine aurait normalisé le tracé.

7°) Seuls, les cas n° 2 et 8 offrent un profil qui pourrait être significatif de l'action de la Cyclosérine. Il y aurait une altération des tracés pendant la durée du traitement et une amélioration après arrêt de celui-ci.

B - TYPES D'ALTERATIONS OBSERVEES -

1) Dans les cas où des altérations seraient imputables à la Cyclosérine, on note :

Chez la malade n° 4 l'existence de nombreuses ondes lentes.

Chez le malade n° 8 la plus grande abondance d'ondes lentes.

Chez le malade n° 7 un tracé trop lent.

Chez la malade n° 2 une plus grande abondance du théta et la persis-sistance d'ondes pointues en bouffées bitemporales.

2) Après l'arrêt de la Cyclosérine -

Chez la malade n° 2 une diminution des ondes pointues.

Chez le malade n° 8 une réapparition du rythme alpha et un tracé mieux organisé.

L'existence d'ondes lentes sans relation avec la clinique est d'observation courante (Ravina et Pestel, Jolivet, Nayrac et Beaussart, Dastugues, Naquet et Resende, Vallade et Hugonencq). cependant il est remarquable que chez 2 débiles (cas n° 4 et n° 10), on ait observé à la fois des états d'excitation intermittents et un tracé ralenti, ce qui ne s'observe jamais (Naquet et Resende).

V - EFFETS PSYCHIQUES FAVORABLES -

Trois malades ont, au cours et surtout au terme du traitement, présenté une amélioration des troubles mentaux.

Le malade n° 8, atteint d'affaiblissement intellectuel sénile avec idées délirantes de persécution et hallucinations auditives, était avant le traitement, inaffectif, totalement apragmatique et présentait en outre de petits épisodes confusionnels avec incohérence verbale. Au cours du traitement la confusion s'est améliorée malgré 4 crises convulsives en 6 moix. Après le traitement, le malade reste grabataire et apragmatique, mais les signes de confusion ont disparu, et il présente un certain degré de turbulence. L'humeur est beaucoup plus syntone, le malade s'entretient facilement avec ses voisins, la pensée est beaucoup plus cohérente, les hallucinations persistent cependant.

Le malade n° 13, atteint de démence précoce, présentait avant le traitement de l'instabilité motrice, des états subconfusionnels périodiques, des signes d'autisme et de discordance et de rafes hallucinations.

Pendant le traitement la somnolence est la seule rançon de la Cyclosérinothérapie et les hallucinations disparaissent. Après le traitement on observe : dissolution en cours de l'autisme, meilleure conscience du réel, progrès du contact affectif, mimique plus expressive, mouvements plus aisés. La Cyclosérine n'est certes pas la cause de ces progrès dont il faut attribuer l'origine à la Lévomépromazine. Mais son mérite, loin d'avoir eu des répercussions psychiques défavorables, est d'avoir permis à un psycholeptique majeur une action assez spectaculaire en moins de 2 mois.

Le malade n° 14 est un imbécile léger présentant épisodiquement quelques écarts caractériels. Après une phase de 50 jours de somnolence avec idées dépressives de courte durée, puis de troubles gastriques pendant 2 mois, le comportement s'est peu à peu amélioré : disparition des troubles de l'humeur, prise d'initiatives, progrès du jugement. Ce malade réinterné depuis 1951 a pu être muté dans un sanatorium 2 ans et 2 mois après le début du traitement. Il recevait toujours 3 capsules de Cyclosérine par jour lors de son départ. Ce malade ne recevait en outre que 75 mg de Largactil par 24 heures.

VI - EFFETS SUR L'EVOLUTION DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE -

Résultats bacilloscopiques -

Négativation en cours de traitement : 4 cas (Observations n° 2 - 3 - 4 - 8).

Négativation maintenue : 4 cas (Observations n° 1 - 6 - 9 - 11).

Positivité : 4 cas (Observations n° 5 - 7 - 12 - 13).

Alternatives de positivité et de négativité : 2 cas (Observations n° 10 - 14).

Résultats radiologiques -

Amélioration très nette : 5 cas (Observations n° 3 - 4 - 10 - 11 - 14).

" moyenne : 3 cas (Observations n° 6 - 8 - 9) dont une passe à la chronicité (n° 8).

Aspect inchangé : 5 cas (Observations n° 1 - 1 - 5 - 12 - 13).

Un cas mortel n'a pu être examiné (Observation n° 7).

Résultats sur l'état général -

Amélioration : 9 cas (Observations n° 2-3-4-5-6-9-14 et surtout 8 et 13).

Sans changement : 4 cas (Observations n° 1- 10 - 11 et I2).

Aggravé : 1 cas (Observation n° 7).

Nous avons traité par la Cyclosérine des tuberculoses anciennes qui avaient épuisé l'effet de tous les autres antibiotiques et des tuberculoses récentes ou à poussée évolutive récentes dans lesquelles l'antibiothérapie classique semblait inefficace. Dans 2 cas (n° 3 et 4) la tuberculose évoluait malgré l'antibiothérapie et c'est dans ces 2 cas d'ailleurs que nous avons obtenu les meilleurs résultats. Chez l'un de nos malades, (Observation n° 11), la Cyclosérine a été adjointe aux deux autres antibiotiques, Isoniazide et Streptomycine qui avaient déjà amorcé une bonne amélioration, mais dont l'évolution traînait. Cette adjonction a contribué à hâter la guérison et le malade a pu quitter le pavillon sanatorial.

Ainsi chez 2 de nos 14 malades (Observations n° 3 et 4), la Cyclosérine semble avoir sauvé la situation. Elle a non seulement stoppé l'évolution

tuberculeuse mais a amené la régression des lésions en même temps qu'elle stérilisait l'expectoration et améliorait l'état général de façon spectaculaire. Une des deux malades est guérie actuellement, l'autre continue d'évoluer vers la guérison, les radiographies successives montrant la diminution continuelle des deux cavités préexistantes.

Un troisième malade (Observation n° 11) a obtenu également sa guérison, mais le rôle de la Cyclosérine est moins net puisque c'est chez lui que la régression des lésions avait été amorcée déjà par l'Isoniazide et la Streptomycine.

Chez 2 autres malades (Observations n° 10 et 14), si la Cyclosérine a contribué à l'amélioration de l'état général, elle a également fait diminuer les images radiologiques pré-existantes. Ces deux malades sont encore actuellement sous Cyclosérine et nous en attendons encore des progrès. Le traitement dure ainsi pour l'un depuis 11 mois, pour l'autre depuis 1 an et 40 jours sans inconvénient psychique.

Les 9 autres malades traités ne semblent guère avoir bénéficié du traitement, et chez eux la Cyclosérine n'a pas été plus efficace que les autres antibiotiques. Encore en est-il une (Observation n° 1) pour laquelle nous avons dû cesser très rapidement à cause de l'aggravation de l'état psychique, et un autre (Observation n° 7) dont l'état pulmonaire était tel qu'il est décédé 4 semaines après le début du traitement.

Toutefois dans la majorité des cas, nous avons obtenu assez rapidement la stérilisation des crachats.

Il semble donc en définitive que nos résultats phtisiologiques concordent à peu près avec ceux déjà signalés par les divers auteurs chez des sujets mentalement normaux.

CONCLUSIONS -

La Cyclosérine, antibiotique majeur antibacillaire est maintenant bien connue pour ses manifestations d'intolérance qui portent presque exclusivement sur les sphères neurologiques et psychiques. Mais l'étude de ces troubles ayant été faite essentiellement jusqu'alors par des phtisiologues, il nous a semblé opportun d'apporter une contribution au problème des indications de ce produit chez les malades mentaux.

La plupart des auteurs en effet, l'ont jusqu'alors contre-indiquée chez les épileptiques et les psychopathes, mais cette interdiction semble avoir été dictée par des présomptions et par une sage prudence, plus que par l'observation de faits cliniques. Moyennant des précautions aujourd'hui bien codifiées nous avons tenté l'application de la Cyclosérine chez 14 malades mentaux atteints de tuberculose pulmonaire au pronostic particulièrement grave et chez qui avaient échoué les trois antibiotiques classiques (Streptomycine, Isoniazide, P.A.S.).

Les résultats obtenus sur la tuberculose ont dépassé les meilleures espérances, chez ces malades pré-cachectiques offrant un terrain particulièrement fragile et taré. Dans deux cas, la Cyclosérine a opéré un véritable sauvetage, stoppant l'évolution tuberculeuse et amenant la régression des lésions et la transformation de l'état général. Chez 1 malade nous avons obtenu une guérison qui marquait le pas avec les autres antibiotiques majeurs, chez deux malades les résultats radiologiques ont été encourageants. Chez neuf autres sujets, la médication n'a pas été efficace et 1 décès d'où la responsabilité de la Cyclosérine est d'ailleurs exclue a été enregistré.

Du point de vue psychiatrique, chez nos malades qui présentaient aussi bien des affections constitutionnelles que des psychoses chroniques ou transitoires, la rançon des manifestations secondaires n'a pas été lourde.

Dans la sphère neurologique, sur 14 malades, 12 n'ont présenté que des petits signes banaux, fugaces,et variables, le plus grave d'entre eux ayant été une polynévrite des membres inférieurs, sensible à la vitaminothérapie.

Quant aux deux autres sujets, d'une part une crise d'épilepsie atypique a été observée, sans récidive, chez une femme qui par ailleurs avait été améliorée du point de vue pulmonaire, d'autre part plusieurs crises répétées à des intervalles de plus en plus espacés et chaque fois moins amples, ont eu lieu chez un dément sénile pour lequel le traitement a été arrêté.

Dans la sphère mentale en dehors d'un cas où la Cyclosérine a dû être interrompue chez une femme atteinte de psychose hallucinatoire chronique, en raison de l'aggravation des signes psychiques et en dépit d'une dose quotidienne de 255 mg de Chlorpromazine, les malades ont quelquefois présenté une majoration légère de la symptomatologie mentale et des troubles psychiques surajoutés. Ces signes imputables à la médication sont apparus comme chez les malades mentalement normaux, de façon imprévisible et capricieuse et ont disparu en général facilement, soit après diminution ou arrêt de la médication, soit en augmentant les doses de Gardénal ou mieux en prescrivant du Largactil. Nous avons en outre observé assez souvent l'apparition de manifestations secondaires après l'arrêt du traitement, et la lenteur de la régression des troubles. Mais toujours les séquelles ont disparu.

Dans un premier chapitre nous avons tout d'abord étudié les indications phtisiologique de la Cyclosérine et le mode d'utilisation du médicament. Puis nous avons fait le bilan, d'après les auteurs, des effets pathologiques de la droque en envisageant successivement, d'abord les troubles neurologiques, ensuite les troubles psychiques, que nous avons un peu arbitrairement divisés en troubles thymiques, troubles de l'attention et troubles de la conduite, et où l'excitation domine, enfin les autres signes d'intolérance et les examens E.E.G. qui semblent actuellement n'avoir pas d'intérêt.

Après l'exposé des quelques effets favorables dans la sphère neuropsychiatrique de la Cyclosérine, des facteurs prédisposant aux troubles secondaires (dont on ne peut guère retenir que le curriculum vitae des malades, les conditions du milieu et les intoxications), des rares résultats chez les psycho-

pathes rapportés par Guyotat et Routier et Vallade, et des essais d'interprétation du mécanisme de l'intolérance toujours inexpliqué, nous avons étudié les déductions thérapeutiques de ces notions, notant la grande diversité d'opinion des auteurs sur les contre-indications de la drogue.

Dans un deuxième chapitre nous avons exposé les 14 observations de nos malades.

Dans un troisième et dernier chapitre nous avons commenté celles-ci et avons dégagé les notions suivantes :

Identité des périodes d'apparition des signes d'intolérance dans nos observations et dans celles faites chez les malades mentalement sains.

Apparition de troubles psychiques surajoutés et majoration des signes mentaux habituels.

Rareté des troubles neurologiques.

Aspect épileptique atypique des crises convulsives, dépourvues de conséquences fâcheuses et dont un cas fut réduit par l'adjonction de Largactil aux barbituriques.

Assez grande variété des petits troubles psychiques surajoutés, fugaces bénins et réversibles spontanément ou facilement réductibles dans la majorité des cas.

Absence de corrélation électro-clinique de l'E.E.G.

Action favorable sur les troubles mentaux dans trois cas.

Action dans l'ensemble très satisfaisante sur les lésions tuberculeuses compte tenu du pronostic avant l'application du traitement.

Pour conclure, malgré l'exiguité évidente de notre expérience qui interdit toute déduction hâtive, il semble que la Cyclosérine ne doive pas être écartée systématiquement chez les malades mentaux.

- BIBLIOGRAPHIE -

AUDOYE. — L'expérimentation de la Cyclosérine dans la station sanatoriale de Briançon. Presse Médicale 30 Oct. 57 n° 78 p. 1765.

BENDA, LOTTE et FREY. — La Cyclosérine en association avec d'autres antibiotiques dans le traitement des tuberculoses pulmonaires récentes. Rev. de la tuberculose - 1957 - n° 21, n° 11 p. 1215.

BENOIT G. — Tentative d'étude générale des incidences psychiques de l'utilisation de la Cyclosérine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. A.M.P. Février 1959. p. 343

BERNARD Et. et ISRAEL. — Que peut-on attendre de la Cyclosérine dans les cas de tuberculose pulmonaire clinique résistant aux trois antibiotiques usuels ? Revue de la tuberculose 1957 - n° 21 - p. 1174.

BERNOU, GOYER, MARECAUX, TRICOIRE et BESNARD. — Cyclosérine et essai de prophylaxie des accidents toxiques. Rev. de la tuberculose 1957. n° 21 n° 11 - P. 1171.

BLANC, TEISSIER, LOISEAU, MERIAUX et MICHELET. — Les troubles mentaux dus à la Cyclosérine. L'Encéphale Mars 1957 - n° 1-46- p.46 à 51.

CHATONNIER et FOURMENT. — Traitement de la tuberculose pulmonaire par la Cyclosérine. A propos de 76 cas. Journal de la phtisiologie d'A.F.N. Juin 1957 - n° 3.

COARI, d'ANGELO et RONGO. — Les manifestations neuro-psychiques au cours du traitement par la Cyclosérine. Recherches cliniques et anatomo-pathologiques. A.M.P. Janvier 1959 - p. 227.

CRENN, ROUSSELIN, DUWOOS, PLAGNARD, POTOINE et BERTRAND. — Notes sur la Cyclosérine. Archives médico-chirurgicales de Normandie n° 63 - Décembre 1956 - p.611-614.

DELAY, LAINE et BUISSON. — Note concernant l'action de l'Isonicotinyl hydrazide utilisé dans le traitement des états dépressifs. A.M.P. Décembre 1952 - 110-2- p. 689-692.

DUMON. — Nouveaux antibiotiques et tuberculose pulmonaire (Viomycine, Cyclosérine, Néomycine) Réunion phtisiologique du Sud-Est et littoral méditérranéen - Nice - Juin 1957 - P.M. 30 Oct. 1957 - 65 - n° 78 - p. 1765.

DUMON, TARANGER et GABRIEL. — Expérience de la Cyclosérine. Revue de la tuberculose 1957 - n° 21 - n° 11 - p. 1225.

EPSTEIN, NAIR et BOYD. — The treatment of human pulmon.tuberculosis with Cyclosérine - progress report. Diseases of the chest - Mars 1956 - vol. 29 n° 3.

GUYOTAT et ROUTIER. Manifestations neuro-psychiques au cours des traitements par la Cyclosérine. Semaine des Hôpitaux - 20 Avril 57 - 33 - n° 24 - p.1543-45.

JARNIOU, MOREAU, CHAMBATTE, GARRIGOU et ENJALBERT. La Cyclosérine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. Revue de la tuberculose 1957 n° 21 - p. 1155.

JOLIVET, NEUVILLE et DREYFUSS, BRISAC. Considérations sur les données E.E.G. au cours des traitements sur la Cyclosérine. Revue neurologique - T.96 - n° 6 - Juin 1957 p.565.

KENDIG, CHAREN et LEPINE. Psychological side effects induced by Cyclosérine in the treatment of pulmonary tuberculosis. The américan review of tuberculosis and pulmonary diseases - Vol. 73 - n° 3 - p. 438 - Mars 1956 dans Revue de la tuberculose T.20 - n° 4 p. 441 - Avril 1956.

KREIS. Premiers résultats cliniques et premières recherches expérimentales concernant l'action de la Cyclosérine. Symposium sur les nouvelles médications anti-tuberculeuses - Milan - Nov.1956 vol. 2 - p. 676 - 678.

LAFFONT. Traitement de la tuberculose pulmonaire par la Cyclosérine. Journal de phtisiologie d'A.F.N. Juin 1957 - n° 3.

LELOURD R. et F. et CLARAC. Cyclosérine et tuberculose pulmonaire. Société médicale et chirurgicale de Bordeaux. Séance du 5.2.1957.

LE TACON et CARPENTIER. Comparaison de 2 séries de malades tuberculeux traitées l'une par la Viocyne l'autre par la Cyclosérine. P.M. 30 Octobre 1957.

LE TACON, LANCESTRE et CARPENTIER. Rang à donner à la Cyclosérine dans les médications anti-tuberculeuses. Revue de la Tuberculose - 1957 - n° 21 - n° 11 - p. 124I

LEVI-VALENSI, MOLINAT, MIGUERES et DALET. Bilan du traitement par la seule Cyclosérine de 50 tuberculeux pulmonaires suivis pendant 3 à 6 mois - Journal de phtisiologie d'A.F.N. Juin 1957 - n° 3.

LEVI-VALENSI, POROT, LEONARDON, MIGUERES et DALET. Les accidents neuro-psychiques survenus chez les tuberculeux traités par la Cyclosérine. A.M.P. - Décembre 1957 - n° 5 - p. 899.

LEWIS, CALDEN, THURSTEN et GILSON Réactions psychiques et neurologiques dans le traitement anti-tuberculeux par la Cyclosérine. Revue de la tuberculose - 1957 - T.21 n° 9 et 10 - p. 1046.

LILLICK, STRANG, BOYD, SCWIMMER et MULINOS. La Cyclosérine dans le traitement des affections non tuberculeuses. Third annual symposium on antibiotics - Washington - Novembre 1955.

MARTIN, LALANDE, LO et YALCIN. Six mois de Cyclosérinothérapie en pratique sanatoriale. Rev. de la tuberculose-1957- T. 21 n° 9 et 10 p. 1046.

MEYER, REYSS, BRION et DURAND. Note préalable sur les effets de Cyclosérine au point de vue phtisiologique et psychiatrique. PresseMédicale - 30 Oct. 1957 - 65 - n° 78 - p. 1765.

MORERE, BOYER, PIETRI, BERNIER, BONNEFOUS et FERHAT. Bilan de 8 mois de traitement de la tuberculose pulmonaire par la Cyclosérine. Journal de phtisiologie d'A.F.N. Juin 1957 n° 3.

MOROCUTTI. Action de la Cyclosérine sur le cerveau de lapin. A.M.P. - Janvier 1958 - n° 1 -

MORVAN, St-PIERRE. Les résultats de la Cyclosérine. Presse Médicale - Février 1957 - Vol.65 n° 6 p. 114.

MURRAY. "A pilot study of Cyclosérine toxicity" Américan review of tuberculosis and pulmonary diseases - vol. 74 - n° 2 - p. 196 - 209 - Août 1958.

NAQUET, RESENDE, BROUILLET et SOULAYROL. Troubles neuro-psychique et modifications E.E.G. au cours du traitement de la tuberculose pulmonaire par la Cyclosérine. A.M.P. - Mars 1958.

NAYRAC et BEAUSSART. L'E.E.G. des bacillaires en traitement par la D-Cyclosérine. Corrélation des altérations avec les signes d'intolérance clinique. Revue radiologique Déc. 1956 - 2ème semestre p. 572.

NAYRAC et BEAUSSART. Aspects E.E.G. chez les bacillaires soumis à un traitement par la Cyclosérine. Revue neurologique - Juin 1957 - n° 6 p.563-564.

OURY M. La Cyclosérine, nouvelle médication anti-bacillaire. Revue du Praticien - Janvier 1957 n° 3 - P. 317 à 322.

POROT. Streptomycine, I.N.H. et psychisme. Presse Médicale - Février 1954 n° 30.

POROT, LEONARDON et DALET. Note préliminaire sur les accidents neuro-psychiques survenant chez les tuberculeux traités par la Cyclosérine. Journal de phtisiologie d'A.F.N. - Juin 1957 - n° 3.

POTOINE. Contribution à l'étude clinique et E.E.G. de l'action de la Cyclosérine. Thèse Paris 1957 102 p.

POULET et GUBLER. Résultats et accidents observés au cours du traitement de la tuberculose pulmonaire par la Cyclosérine. Rev. de la tuberculose 1957 - n° 21 p. 1181.

POURSINES — Les encéphalites allergiques d'origine infectieuse. Rapport du 48ème congrès des médecins aliénistes et neurologistes de France et des pays de langue française. 1950 - C.R.Masson p. 305 à 366 -

RAVINA et PESTEL. — Traitement de la tuberculose pulmonaire par la Cyclosérine. Presse Médicale. Vol. 64 n° 53 - p. 1241 - 1245, 4.7.56.

RAVINA et PESTEL. — Presse Médicale vol. 63 n° 79 - p.1637-1639.

RIVOLLIER, GIACOBI et APFELBAUM. — La Cyclosérine dans le traitement de la tuberdulose pulmonaire. Presse Médicale 30 Octobre 1957 - 65 - n° 78 p. 1765.

SIMONIN, DE REN, GRILLAT, HUTTI, SIMON et ANTOINE — La Cyclosérine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. Revue Médicale Nancy - Juin 1957 - 82 - p. 631 à 638.

SIVRIERE, PAGES, JIMENEZ et BRUNDELET. — La Cyclosérine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. Revue de la tuberculose Décembre 1956 - T.20. n° 11 et 12 p.1145-1153.

STOREY, DUVALL et Mc LEAN. — The convulsive effect of Cyclosérine. Antibiotic médicine in clinical therapy - vol.3 n° 4 Septembre 1956 - p. 258 - 262.

TRILLAT, MIGNEN et RICHET. — Délire d'imagination chez un tuberculeux pulmonaire traité par la Cyclosérine. A.M.P. Février 1959 - p. 374.

VALLADE, HUGONENCQ et JUDE. — La neurotoxicité de la Cyclosérine. Mise au point de ses manifestations cliniques et E.E.G. d'après 30 publications françaises. Presse Médicale - 24 Janvier 1959 n° 4 p.138.

VALLADE, VOISIN, HUGONENCQ, JUDE et CORRIOL. — Manifestations d'intolérance psychique apparues au cours de traitement par la Cyclosérine. A.M.P. Février 1957 - n° 2 - 115-1 p. 343 à 348.

VERAN, MOIGNETEAU, TRICHEREAU et VERCELETTO. — La Cyclosérine dans le traitement de la tuberculose cavitaire chronique. Revue de la tuberculose 1957 - n° 21 - p. 1161.

WARNERY. — Incidents et complications dans le traitement par la Cyclosérine. Presse Médicale - 30 Octobre 1957 - 65 - n° 78 p. 1765.

Vu le Président de Thèse

Professeur DELAY.

Vu le Doyen de la Faculté

de Médecine de PARIS.

Professeur L. BINET.

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de PARIS,

SARRAILH.